

“GANN”

THE JAPANESE JOURNAL OF CANCER RESEARCH

VOLUME 37

APRIL 1943

No. 2

實驗的家鶏睪丸畸形腫(所謂 Zn-畸形腫)の組織發生に就て*

島 内 琢 磨

長崎醫科大學病理學教室(指導 吉田富三教授)

(圖版 IV—VII)

(昭和 17 年 12 月 24 日受付)

鶏の睪丸の畸形腫を最初に實驗的に生成したのは 1925 年 *I. O. Michalowsky*^{3, 4, 5)} である。彼は睪丸の間質細胞の研究の目的で鶏の睪丸に 5% 鹽化亞鉛の水溶液を少量注射し、其後數ヶ月で畸形腫の生成して居るのを 1 例見出した。之を彼は 1926 年報告して居る。次いで 130 例に實驗を行つたが、1 例に腫瘍形成をみたのみで、而も其腫瘍は不完全な畸形腫で殆ど不成功に終つた。次に 171 例の實驗を行ひ、其の中 2 例に睪丸畸形腫を得た。以後 5 年間に全體で 10 例の畸形腫を得て居る。成生率は文獻からは明確に知る事が出来ないが、351 例の實驗の内 10 例にして、大約 3.51% の陽性率になる。之は決して高率とは云へないけれども、*Mashar*¹³⁾ は 1932 年に世界の文獻を綜覽して見て、過去 30 年間に於ける鳥類の自然發生睪丸畸形腫は 3 例に過ぎぬと言つて居る。之に比べるに遙に高率を示して居る。其後 *Bagg*¹⁾ は 1936 年の報告にも當時までに鳥類に於ける自然發生畸形腫(之は睪丸以外の部の畸形腫も含む)は 13 例に過ぎぬといふ。併し當時 *Michalowsky* の發見は直には一般の認むるどころとはならず、長い間餘り注目されないまま残つて居つたが、1934 年に *Ljvruga*¹⁴⁾、又 1936 年に *Bagg*¹⁾ が此の實驗を追試した。*Ljvruga* は鹽化亞鉛で *Granulomatöse Masse* と記載されて居る新生物を作り、*Bagg* は 4 例の睪丸畸形腫を得て *Michalowsky* の實驗を確認した。其頃から漸次此實驗が注目を引き、最近 1938 年から數ヶ年間に *Falin* 及び *Gromzewa*^{11, 12)} は鹽化亞鉛ばかりでなく、硫酸亞鉛によつても 3 ヶ年間に 14 例の畸形腫を得、成生率も約 8% の陽性率を挙げ、又硝酸亞鉛でも略々同様な結果を齎す事を報告した。又 *Falin* 及び *Anissimowa*⁸⁾ は 1940 年に硫酸銅

*本研究の要旨は昭和 16 年 10 月九州醫學會及び昭和 17 年 3 月第 2 回日本癌學會で發表した。

によつても稍々成生率は低いが陽性成績を得て居る。

此の實驗は畸形腫の成立に對する説明に非常に興味あるものと思れるが、我が國では未だ此實驗の報告を見ない、又其發生機序或は腫瘍中の各種組織の分化過程等に就ては尙追求の餘地が多分にある。依つて余は之等の點に就き追求せんを欲し、昭和16年春以來此實驗の追試を始め、今日まで續行し、相當の陽性成績を得、又發生機序或は各種組織の分化過程に就ても多少の所得があつたので茲に報告する。

實驗材料及び實驗方法

實驗動物は昭和16年度に於ては人家に飼育した雑多な種類の成鶏を集め、何れも生後數ヶ年を経た健全なものである。

注射物質は鹽化亞鉛、硫酸亞鉛、硫酸銅の各5%水溶液を用ひた。昭和17年度では成鶏の入手困難な爲め初雛から飼育し(昭和16年5月孵化せるもの)漸く1ヶ年になつたものを用ひた。昭和16年度の實驗動物を第1群とし、昭和17年度のものを第2群として記述する事にする。此の第2群の實驗動物は *Michalowsky* の説による年齢が餘り若くて實驗に不適當のものであるが、第1群の實驗で畸形腫の成生を確認し得たので、睪丸畸形腫の發生機序或は組織分化過程の追求に資せんが爲に補助的に實驗を試みた。

實驗は2月から4月までの間に注射を行つた。之は *Michalowsky* の最初の經驗並に *Bagg* の追試確認によつて、此實驗は春季に注射する事によつてのみ成功した事が知られて居るのに依つた。

手術は鶏の腹部最終肋間腔或は最終より一つ前の肋間腔を側腹部に於て長さ約5cmの切開を施し、睪丸に達し、ツベルクリン注射器に $\frac{1}{2}$ 注射針を附し、注射物質を睪丸の實質内に注射する。注射量は體重に應じ多少加減し、大體0.1~0.3ccを注射し、切開部を縫合する。全操作を無菌的にする事は勿論で其他出血或は注射後の液の漏出をせぬやう注意する。手術は麻酔なしに容易に行ふ事が出来る。注射は只1回行ふだけで、兩側の睪丸に同時に注射する時は片側だけの時よりも多少量を減じて行ふ。之は中毒を避ける爲である。兩側の注射を同時に行ふ時は切開は一側だけで充分目的を達し得る。兩側日を異にして注射する時は夫々注射する側の腹部に切開を加へて行ふ(飼料は市販の養鶏用配合飼料に少量の野菜及び水を與へた。尙飼養した小屋は約5坪で、手術後數日間は全く別の場所に離して飼養した)。

實驗成績

第1群： 實驗動物の總數は57例で内5%鹽化亞鉛水溶液を注射したもの24例、5%硫酸亞鉛水溶液を注射したもの25例、5%硫酸銅水溶液を注射したもの8例で、其内注射後短時日で死亡したものは22例、又標識脱落して注射物質が不明となつたものが11例あつた(標識脱落したのはアルミニウム板が入手困難で自製のトタン板を用ひた爲め喧嘩等によつて脱落し易かつた爲である)。短時日で死亡したものは注射物質の中毒死であつて、之は實驗から落伍せるものと見做し、然らざるものは例へ比較的早く喧嘩等で虐められて死亡せるものも實驗數に加へた。第1群の實驗成績を表示するに第1表のやうである。

第1表 (第1群)

| 注射物質名 | 手術總數 | 落伍の 数 | 實驗に耐えしもの | | | | 腫成生 瘍數 | 手に腫率 術對瘍 總生 數成 | 實えに腫率 驗し對瘍 にもす成 耐のる生 | 有效總數 | 有に腫率 效對瘍 總生 數成 |
|-----------------------------|------|----------|----------|---|----------|----|-----------|-------------------------|-------------------------------|------|-------------------------|
| | | | 殺 | 死 | 標識 脱落 | 計 | | | | | |
| 鹽化亞鉛 (ZnCl_2) | 24 | 8 | 6 | 5 | (5) | 16 | 2 | 8.33% | 12.50% | 8 | 25% |
| 硫酸亞鉛 (ZnSO_4) | 25 | 8 | 11 | 1 | (5) | 17 | 1 | 4.00% | 5.88% | 10 | 10% |
| 硫酸銅 (CuSO_4) | 8 | 6 | 1 | 0 | (1) | 2 | 1 | 12.50% | 50.00% | 1 | 100% |
| 標識脱落 せるもの | | | | | | 11 | 1 | | 8.33% | | |
| 計 | 57 | 22 | 18 | 6 | | 35 | 5 | 8.77% | 14.28% | 19 | 21% |

腫瘍の成生の最初に認められたのは術後92日目であつた。此の期間以上生きたものを基準數として所謂有效總數に對する率を取れば遙に高率となつて居る。第1群の實驗では硫酸銅が最も高率を示し、鹽化亞鉛之に次ぎ、硫酸亞鉛で最も低率を示した。

腫瘍は總て一方に生じ、兩側に注射しても兩側に生じたものはなく、右側に3例、左側に2例であつた。最大なものは硫酸銅によつて右側睪丸に生成したもので(CuSO_4 , Nr. 7)術後119日目に殺し、右側睪丸の重量は(腫瘍共)62g (6.5×5.0×4.0cm)で(附圖3)外部から全く觸知し得ず、剖檢に際して他臓器に著變がなく、周圍の感著もなく、腹水等の滯溜も認めなかつた。睪丸組織の一部が腫瘍に附著殘留するを認めた。硫酸亞鉛のものは(ZnSO_4 , Nr. 1)術後114日目で殺し、左側睪丸に腫瘍を認め、重量20g (3.0×2.5×2.2cm) (附圖1.2.)で最小なるものは鹽化亞鉛(ZnCl_2 , Nr. 10)のもので術後92日目に死亡し、重量は10gであつた。鹽化亞鉛の他の一つ(ZnCl_2 , Nr. 2)は左側睪丸部に生じた腫瘍で術後99日目で重量は16gあり、標識脱落の爲注射物

質が不明のもの(不明 Nr. 11)には右側睾丸部に腫瘍を認め、重量は 24g あつた。之を表示するは第 2 表の通りである。

第 2 表 (第 1 群)

| 注射物質名 | 番 號 | 右側睾丸手術 | | | 左側睾丸手術 | | | 剖 検 | | | | | 右側 術後 日數 | 左側 術後 日數 |
|-------|--------|--------|----------------|---------------------|--------|----------------|---------------------|--------|--------|----------------|------------------------------|------------------------------|----------------|----------------|
| | | 月 日 | 體 重 (kg) | 注 射 量 (cc) | 月 日 | 體 重 (kg) | 注 射 量 (cc) | 月 日 | 死 殺 | 體 重 (kg) | 右 量 辜 丸 重 (g) | 左 量 辜 丸 重 (g) | | |
| 鹽化亞鉛 | 2 號 | 18/2 | 2.500 | 0.3 | 7/4 | 2.650 | 0.3 | 5/7 | 殺 | 2.250 | 3.0 | 16.0 | 148 | 99 |
| | 10 號 | 21/2 | 2.130 | 0.3 | 7/4 | 2.950 | 0.3 | 27/5 | 死 | 1.500 | 10.0 | 7.5 | 92 | 50 |
| 硫酸亞鉛 | 1 號 | 12/3 | 1.850 | 0.3 | 10/4 | 2.130 | 0.3 | 2/8 | 殺 | 2.410 | 9.0 | 20.0 | 143 | 114 |
| 硫酸銅 | 7 號 | 18/3 | 2.050 | 0.1 | 行 は す | | | 15/7 | 殺 | 2.050 | 62.0 | 9.3 | 119 | |
| 標識脱落 | 11 號 | | | | | | | 25/8 | 殺 | 2.950 | 24.0 | 10.0 | | |

實驗動物の一般状態、體重の變動、飼料の攝取状態、性的行為等通常動物と大差を認めなかつた。只鹽化亞鉛の 10 號は他のものから虐められて飼料を攝り得ず、飢餓に陥り著しい體重の減少を見た。

第 2 群：實驗動物の總數は 26 例で内 5%鹽化亞鉛水溶液を注射せるもの 9 例、5%硫酸亞鉛水溶液を注射せるもの 9 例、5%硫酸銅水溶液を注射したもの 8 例で、何れに於ても腫瘍の生じたものはなかつた。之は前述のやうに實驗動物として不適當であつたのミ、比較的早期に殺した爲である。併し腫瘍組織の分化過程や發生機序を究めるに參考する可き成績を擧げる事が出来た。

腫瘍の肉眼的竝に組織學的所見

腫瘍は肉眼的には總て注射部位のあとの瘢痕部に發生して、何れも球形乃至橢圓形を呈し、周圍との癒着は殆ど認められず、只硫酸亞鉛によるものに肝下縁に極く輕度に癒着を認められたが容易に分離し得た。表面は概ね凹凸なく、平滑で多少の光澤があり、結締織性で、色は灰白乃至淡黃色で、硬度は弾力性鞏固である。腫瘍は剖面に於て、大抵大なり小なりの囊胞を示し、大なる腫瘍は多數の囊胞を有し、爲に其部は外部から比較的軟くして弾力性に觸れ、割を入れて見るに強靱硬固な抵抗を感ずる。囊胞内には主に粘液様の多くは無色の物質を充して居る。腫瘍剖面は大體灰白色である。硫酸銅によつて出来た畸形腫は最も多數の囊胞を有し、一部には淡綠色の硫酸銅液の色を思はしむる内容を認めた。他のものは大抵腫瘍の一部に血腫の殘存せるを見た。

腫瘍と睾丸との界は結締織性に明かに分割されて居る。宿主固有の睾丸部は稍々萎縮を呈するやうである。他部に腫瘍の轉移は無つた。

組織學的には先人の云へるやうに多様な組織が混在して居る。即ち大略を列挙する
 次のやうである（組織標本はホルマリン固定、パラフィン包埋、ヘマトキシリンエ
 オジン重染色法、*van Gieson* 氏染色法、*Weigert* 氏彈性纖維染色法、*Mallory* 氏
 染色法、*Bielshowsky* 氏鍍銀法に依り檢鏡し、切片の厚さは約 6μ である）。

(1) 腫瘍全體に互つて其の基礎的構造を形作つて居るものは幼若な結締織性組織
 である。其の細胞は原形質の境界が明瞭でなく突起を以て互に吻合して網狀組織を作
 つて居る。核は明瞭であるが色質に乏しい。通常の小網細胞に比して細胞は原形質も乏
 しく、網の目が非常に小さい。此腫瘍には各種の組織が種々の形で散在するが、その間を
 充すものは此組織である。換言すればこの幼若（未分化）な結締織性組織の中に各種の
 組織が生じて居る。而して上皮性組織以外のものは總て此結締織性組織種々の移行
 がある。此基礎的組織の分化によつて各種の組織が生ずるものであると考へらる。

(2) (1) 膠様纖維：結締織性組織の網が漸次に肥厚し、*Van Gieson* で赤く染
 る纖維を作るやうになり、之につれて細胞も紡錘型になり遂には細胞の少い膠様纖維
 の索が出来て来る。此間に種々の段階がある。特に上皮性の組織のある部分では、之
 と密接な關聯を以て膠様纖維の形成の見られるものが多い。例へば上皮性の組織を取
 り巻いて層狀に膠様纖維の形成があり、之が遠ざかるに従つて幼若、網狀の組織に移
 行して居る。即ち膠様纖維への分化過程には上皮性の組織からのある影響が重要な要
 因となるやうである（附圖 5）。

(ロ) 彈力纖維：前述のやうな膠様纖維の分化に伴つて可なり豊富に生じ、細胞の
 少い膠様纖維索の中には相當に太い彈力纖維も混つて居る。その途中に認む可き結締
 織性組織中には細い毛のやうな彈力纖維が不規則に混合して居る。特に管腔のある部
 分にその周圍に多く之を見る（附圖 7、8）。

(3) 脂肪組織：網狀の幼若結締織性組織の細胞體內に脂肪滴が生じて出来て居
 る。脂肪滴は細胞體內にもあるが、細胞體外に網狀組織を壓迫するやうに多數の顆粒
 の見られるものもある（附圖 6）。

(4) 筋組織：余の得た腫瘍では平滑筋纖維だけを證し、横紋筋纖維は證明し得な
 かつた。其の部位は殆ど常に上皮性組織に伴ひ、其他には殆ど見出されない、且筋纖維
 の分化は上皮性組織の構造の發達と共に強くなつてゐる。即ち上皮性の構造が次第に
 發達して大きな管腔を作り、細胞が分泌顆粒乃至空胞を有するまで發達した所で其周
 圍に立派な筋層を形成して居る。其の像は恰も腸管の切口のやうである。只淋巴濾胞
 は出来て居ない（附圖 17、18）。

(5) **軟骨組織**：種々の時期及び形の軟骨組織を比較するに2つの出来方があると思はれる。

(4) 幼若網狀の結締織の中に或る範圍内に特殊な核の集團が出来る(附圖 9)。其核は核仁が不鮮明で、集團は圓形をなして島を作り、此部分がやがて軟骨組織に移行する(附圖 10~12)即ち細胞間には均質な軟骨質が基礎として著明に沈着し、細胞は其の原形質の外縁に所謂 Kapsel を有つやうになり、漸次に定型的な軟骨細胞に近づく。此場合は軟骨に至るまでの種々の分化段階が認められる。

(ロ) 著明な集團を作らずに少數の細胞が直接軟骨細胞に轉化して居ると思ひ可きものがある(附圖 13)。

(6) **骨組織**：定型的な骨組織は認め得なかつたが軟骨基質に強い石灰沈着のあるものを認める(附圖 14)。

(7) **表皮組織**：羽毛囊を有する外皮組織を明かに認める(附圖 16)。第2群の鹽化亞鉛 Nr. 3 では扁平上皮細胞を認め、表皮組織形成を思はしめるものがある。

(8) **血管竝に赤血球形成**：腫瘍組織の網の目或は束狀に排列して居る細胞の所々に不規則の形を作つた赤血球集團が見られる、即ち網狀をなした幼若結締織性の細胞體がエオジンで以て鮮紅色を呈し、顆粒を認めず、核が殆ど構造を認め得ない暗い紡錘形乃至橢圓形のものになる。此細胞は網の目の中に遊離して稍々圓形に近い橢圓形を呈する。細胞體の赤くなつた細胞の Mitose を起せるものもある。斯る場合には網の目が種々の廣さに不規則に擴張する場合が多い。或る場合には毛細管の形を呈する。斯様な毛細管から壁の厚い太い血管に至るまで種々の段階がある。之等は畸形腫内の血管形成竝に造血機轉と認められるであらう。此血管は動脈、靜脈の區別をつける事は出来ない。壁には内中外の層を認める事なく、外方には網狀の幼若組織に漸次的移行がある、即ち膠様纖維形成の時と同様にして出来るものと解される。彈力纖維を認めたものはなかつた(附圖 15)。腫瘍化しない癥痕部には通常の血管を認める。此畸形腫の血管形成に就ては先人の記載がない。

腫瘍の發生機序竝に分化過程に関する所見

辜丸畸形腫の發生機序の説明に資し得るものを舉ぐれば次のやうである。之等は途中で死亡し、又は殺した動物の中から(主として第2群)通常の癥痕組織とは異なるもので畸形腫の發生途中にあるものと考へ得る組織の所見、既に畸形腫の像を呈するものや一部分の所見等から得たものである。

先づ注射によつて其部位に強い出血を伴つた實質内に可成り廣範圍に亘つて壊死を

起す(附圖 20)。次いで壊死部の組織の吸収が起り、再生及び組織化現象を起す。之に2通りあつて、一つは正常のやうに典型的の癭痕を形成し、漸次收縮して遂には表面にまで及び、表面は其の爲極れて癭丸は瓢箪の型をさるのである(附圖 4)。之は單に癭痕組織に止まる。他の場合は壊死を起せる中に或る一部の細精管が完全には壊死に陥る事なく、癭痕性組織内に孤立的に残存する(附圖 22)。上皮細胞は管狀の配列を保てるまゝで封入されて残る事もあり、或は個々不規則の集團となつて結締織性の細胞と混在する事もある(附圖 22, 23)。此の残つた細精管上皮性の細胞が盛な増殖を開始し、管狀を保つて居る場合は最初は管壁に一列を爲して居るが、夫れが次第に發達して間質中に遊出し(附圖 22)、其の細胞は屢々多核の巨大細胞を作る事もあり、或は大きな管腔を作り、或は囊胞を作つたりする、或は又種々な組織に分化して行く、例へば管腔を作れるものは *Zylinderepithel* 及び *Becherzellen* を有して恰も原腸のやうなものを表現し、或は脈絡膜のやうな組織を生じたりする(附圖 19)。或は表皮組織を形成する(附圖 16)。

又上皮細胞の増殖が起る場合には結締組織も非常に液體に富み柔な組織である。之が上皮組織の増殖に伴ひ、結締織性の細胞も盛に増殖する。而して上皮性の細胞が管腔を作り、其他種々の組織を形成するにつれ、結締組織も亦盛に發達して前項に述べたやうな筋、軟骨其他種々なる中胚葉性の細胞組織を作るがこの場合筋肉組織の形成の如きは前述のやうに上皮性細胞と密接な關聯があり、その分化には *Spemann* の意味に於ける上皮細胞の感應作用 (*induktive Wirkung*) を考へねばならぬ。

考 按

上述のやうに本腫瘍には三胚葉に由來する諸組織を夫々證明し得るのであるから畸形腫となす事には疑問の餘地はない。然らば之が自然發生か否かといふ問題であるが、自然發生の家鶏癭丸畸形腫は次のやうに稀なものに屬する。*Cohrs*²⁾ は 1925 年に世界の文獻を通覽して 6 例の報告あるに過ぎぬとなし、*Mashar* は 1932 年に同様に文獻を通覽して 3 例を見出したに過ぎぬ。最も最近の *Bagg* も 1936 年に 13 例を擧げ得たに過ぎない。之は報告された例のみであるが、もしより報告されないものも多々あるとしても、要するに自然發生が極めて稀であることは認めねばならない。之は *Michalowsky* も最初から説く所で *Bagg* も之を肯定した。余も以上の實驗によつて、本腫瘍が實驗的發生たる事には疑問の餘地なしと信ずる。即ち此の所謂 Zn-畸形腫なる者は ZnCl_2 , ZnSO_4 , CuSO_4 等の無機化合物の唯一回丈の注射に因つて生ずる甚だ特有な腫瘍である事は注目す可きである。發生率は併し甚だ低く *Michalowsky* は

約3.51%, *Bagg* は約8%に過ぎない。余の實驗が最も高率を示して居るがそれでも15%弱である。此の點が實驗的發生としては最も不滿な點である。又此の實驗は今日までの所では家鶏に限り、他の動物では陽性成績の報告がない。余もマウス、ラッテ等に同一の實驗を試みたが、凡て陰性に終つた。即ち此の腫瘍が實驗的發生たる事は疑ふ可からずして、之等の點に於て考慮すべき點が多々ある。

此の腫瘍に就て最も興味あるのは組織發生の問題である。此の點は未だ充分に明かになつて居ない。併し實驗的發生たる事は自然發生の場合には不可能である初期の像を研究し得る所に眞價があるのであるし、又組織發生の問題が明かになるに自然發生か、或は偶發かの如き問題も自ら解決するし、更に此者を眞腫瘍と看做し得るか否やの問題も或る程度の解決が與へられる。事實此様な實驗的腫瘍を、簡単に「腫瘍」として取扱ひ、從つて各種化學物質に因る癌又は肉腫の實驗的發生と同一に取り扱ひ得るや否やは可なり問題である。即ち兩者の間にはその發生過程に於て餘りに大なる差があり過ぎる。此の意味に於て余は此實驗に於ては組織發生の追求に最も力點を置いた次第である。

先づ人體に於ける畸形腫の發生觀を教科書や緒方、今牧等諸家の記述に依つて綜括するに次のやうに理解し得る。*Virchow* は細胞の異所性化生によつて、畸形腫を理解せんとしたが、之は要するに分化過程にある胚葉の内臟又は離斷による迷入等て理解して居た當時の一般の見解と同様の立場である。言ふまでもなく、此の説明では甚だ抽象的である事を免れないが、*Waldyer* は卵巢腫瘍の研究に當つて生殖細胞の無受精増殖機轉に想到し、單性生殖説を提唱した。之は1896年 *Wilms* に繼承せられて、氏は睾丸畸形腫は總て常に睾丸の細精管内に發し、三胚葉性の分化能力を有する細胞に基因するものとなし、其の胚芽細胞なる者は胎生期の狀態に停留したものか、或は病的影響を蒙つて生じた者かは不明であるが兎に角其の本態は精細胞であらうと想像した。然るに此の無受精分化の説に對して1900年 *Bonnet* は前述の異所的迷入の考へ類似の説を以て反對した。即ち氏によれば斯る三胚葉性の分化は受精なしには起らないもので、受精卵の分裂球から一部が分離轉位して本腫瘍の基因となるものであるといふ。更に *Marchand* は成熟卵の分裂に際して殘餘の精子により極小體が受精して本腫瘍の母細胞となるものとした。併し之等の所謂分裂球説或は極小體説では本腫瘍が特に睾丸に生ずる所以を充分に説明し得ない憾がある。此點に關しては1911年 *Ewing* は畸形腫は *Retetestis* に近く原發するを以て、主として其部の異所性の精細胞が原基となるのであらうと説き、*Chevassu* は1906年に *Spermatoblast* に由來す

る大圓形細胞からなる睾丸腫瘍を特に擧げて、之に *Seminom* なる名稱を與へた。即ち之等は何れも睾丸内に存在する迷芽説又は正常細胞が如何なる機轉かに因つて原因となる事を説くもので、精細胞自身に注意を向けたものと云へる。其他に *Willis*, *Krafka* 等の説もあるが、何れも化生に因つて説明するのであつて、要するに或上皮性の細胞から化生によつて筋、神經、軟骨、骨等の諸種の組織が生ずるを考へるのである。即ち其の由來には種々の見方があるとしても、要するに何れの説に於ても、或種の多潛勢 *multipotent* 或は全潛勢 *totipotent* の細胞を想定し、夫れが原基となつて畸形腫を生ずるを考へる點に於ては總て共通である。

然らば現在の我々の問題とする實驗的畸形腫の發生機轉に關しては如何なる説明が與へられて居るか。之が我々の最も興味を有する點である。最初の發見者である *Michalowsky* は注射部位には必ず楔形の瘢痕組織が生ずる點に注意し、且つ腫瘍は常に此の部位に生ずる點から、楔形の瘢痕部の先端にある *Spermatogonien* が増殖して本腫瘍の原因となるを説明した。次いで *Kahlau*¹⁷⁾ は注射に際して副睾丸上皮が睾丸内に機械的に迷入せしめられ、此の人工的に迷入せしめられた細胞が増殖分化して各種の組織を作るのであるを説明した。併し後に *Falin* 等は再び *Kahlau* の説に反對して瘢痕組織に接觸して出現する一種の暗色の細胞 (*dunkle Zellen*)—之を *Spermatogonien* に由來するものとする—が種々に分化し畸形腫となるを云ふ最初の *Michalowsky* の説に左袒して居る。

即ち此の實驗的畸形腫に於ても或一種の細胞が (*Spermatogonien* に由來する上皮性の細胞が) 原基であり、之が分化して三胚葉性の種々の組織になるを云ふ考へ方は自然發生の場合と全く同様なものである。

擬て余は斯くの如き或一種の多潛勢の分化能を有する細胞 (或は細胞群) が原基となつて、其一系の細胞から三胚葉性の各種組織が発生するを云ふ支配的な見解を念頭において本腫瘍の發生を検索した。併し其結果は *Michalowsky*, *Falin* 等の云ふ様な所謂 *dunkle Zellen* の集團から結締組織が生じ、軟骨を生じ、更に腺樣管腔を生じ、又皮膚組織を生ずるを看做す可き組織像の連續を見出す事は出来なかつた。反對に余の見解は前述の通りであるが、今要約してみれば次のやうである。

注射部位には先づ廣範圍に亘る睾丸組織の壊死と出血を生ずる。之は各例に必發の事實であつて、之が漸次吸收されるを、やがて此の部分に瘢痕組織を生じ、畸形腫を生じない場合には此部の收縮によつて睾丸は瓢箪型を呈する様になる。最初の壊死部が吸收される時期を注意して見るに、星形の突起を持つた幼若な結締組織の増加が著

しく、細胞は突起を以て互に連絡し、網状を形成する。斯様な結締組織の増加は壊死の周辺部では健康に残存する睾丸組織の方にも及び、細精管を種々の大きさに、結締組織内に離断封入する。之によつて瘢痕化が稍々進行した時には、結締組織内に色々の大きさに上皮細胞の島が残る様になる。夫れは數個の細胞の集團であり、或は小管腔を作つて居る。之は相當に成長した畸形腫の一部分にも明瞭に認められる。而して畸形腫では此上皮性の細胞集團は原腸のやうな管腔を作り、又は腺組織の一部の如き分泌物を持つた管腔等の間に種々の移行がある。而して上皮性の組織の分化發達に伴つて基質たる結締組織の分化が起り、膠様纖維、平滑筋組織等を生ずる事は既述の通りである。之が今回の檢索で實際の像を以て余の認め得たものである。依つて畸形腫の發生に關する上述の如き種々の理論的考察を一先づ清算して、今得た實像に即して解釋を試れば次のやうになるより他はないと思ふ。即ち壊死組織の吸收、瘢痕過程を以て幼若結締組織の増殖が起り、此的過程中に細精管の上皮細胞の離断、封入が起り、且つ此の上皮性の細胞が更に其中で増殖を開始するに、之に伴つて最初からあつた結締組織性の組織も益々増殖する。而して兩者の間に各々に各種の分化過程が伴ひ、上皮性の者は分泌顆粒を有する杯狀細胞のやうな形をとり、腸粘膜のやうな像を示したり、或は表皮のやうな構造となり、遂には羽毛根を生じたりする。一方結締組織の方には主として此の上皮の増殖分化の部分に接して筋肉、軟骨等を生ずるのであるから、後者の分化には上皮性の組織から一種誘導性或は感應性の作用があるを考へなければならない。即ち精細胞に由來する上皮性の細胞が分化して筋、軟骨等を生ずるのではなく、之等は最初からあつた幼若(或は未分化の)結締組織に由來するものであり、上皮性の細胞は之に唯或感應作用を及ぼすだけであるを云ふ事になり、此點は從來の所見と著しく反する事になる。勿論斯くの如き實驗的畸形腫の所見並に其解釋を以て一般畸形腫の組織發生を論ずる事は固より不可能であるが少くも此實驗の場合のやうに全く正常に發育、成熟した睾丸に數ヶ月の間に發生する一種の畸形腫の發生過程を以ては或一種類の多潛勢の細胞の出現を想定するよりは、寧ろ如上の見解は實像に即したものであるを云ふ許りでなく、又理解し易い所であらうと信ずる。

畸形腫又は混合腫瘍に各種の組織が發生する事實を *Spemann* の意味に於ける *induktive Wirkung* の説を採用して理解する事は、耳下腺の混合腫瘍に就て *Schürmann*¹⁶⁾ の既に試みた所である。余の場合に此の感應作用を考へる事は其實像の理解の上に極めて自然な事であるが、人體例に於ても夙に之が試みられて居る事實は注目しに値するもので、余も *Schürmann* の所論を参照した。余の場合には細胞が精細胞に

由來するものであるから、特に斯様な事が考へ易い。但し總ての中胚葉性の組織の種類を上皮性組織からの誘導作用による分化と認め得るか否やには尙疑義が存する。例へば軟骨形成の如きは獨立的の分化と認む可きであらう。

扱て此の實驗的畸形腫の發生を斯くの如く理解する時は、實驗に使用する ZnCl_2 , ZnSO_4 , CuSO_4 等の本質的な意義は甚だ減弱する事となる。極端に考へれば單なる機械的傷害でも足りる言へる譯である。併し此の問題に就ては先人諸氏及び余の實驗からだけでは尙未解のものとして今後に残る。併し此の點に關しては最初は ZnCl_2 からだに考へられて居つたのであるが (*Michalowsky* は對稱して食鹽水、醋酸、石油、タール、蒸餾水等で實驗を試み、又 *Crussing* も石油や食鹽水、醋酸等で實驗を試みて居るが、何れも陰性に終つてゐる。) 漸次に ZnSO_4 , ZnNO_3 , CuSO_4 でも同様の成績を挙げ、 SO_4 , Cl_2 等のイオンに意味があるのではない事が明になつたのは注目す可きで今後更に多數の、或は全く別種の物質に因つても成功の豫想が出来る。併し實驗の初期に精細胞の核に異常を呈するもの (附圖 21) の出現をみる事のあるは Zn , Cu 等が何等かの作用を有するものではないか、をも想像せしめる。又一方では單に睾丸を切除しただけでも家鶏では *Seminom* が出来る云ふ *Champy* の實驗は此の意味で注目に値する。又余が今回試みたやうに理解すれば此の實驗的畸形腫は眞の先天的畸形腫との限界が問題となるやうな意味の畸形腫ではなく、全く正常の組織から病的條件の下に、後天的に生ずる一種の腫瘍であつて、此の意味では他の多くの實驗的腫瘍と甚だ近似の者となる。

次に此の實驗の陽性率が比較低く、多くは癰痕性に治癒する事は以上の如き癰痕組織内に於ける細胞迷入の率が低いと言ふ事によつて理解す可きであらう。

又余の實驗成績を先人の夫れと比較してみるに鹽化亞鉛、硫酸亞鉛、硫酸銅の生成率に於ては外國の夫れと殆ど正反對の陽性成績である。併し余の實驗では硫酸銅は實驗数が少いから之によつて明言は出来ないが、比較的高率を示し、尙第 2 群でも腫瘍形成の初期の像を呈するものが比較的硫酸銅に多い所からしても略々 3 者の内、高率の陽性成績を擧げる事は確かである。又外國では實驗動物の體重に著しい變化を表す。即ち非常に體重の減少を來して居るが、余の實驗動物は表に示すやうに鹽化亞鉛の 10 號を除いては著しい變化を認めなかつた。實驗動物の年齢は *Michalowsky* の言ふやうに少くとも生後 1 ヶ年以上を経た鶏でなければ成功し難いやうである。第 1 群では明かに腫瘍形成を證明したが、第 2 群では之を認め得なかつた。又年齢と關聯して動物の發情現象に大いに關係があるやうである。Bagg は生後數十日の雌に性ホルモン

を注射して實驗して睪丸に畸形腫を成生して居る。實驗の時期も *Michalowsky* の言ふやうに春季では確かに成功した。次に注射量であるが中毒を起さぬ程度で用ふ可きは勿論である。余の實驗は略々先人の説に従つて行つたが、量或は濃度等に就ては尙將來の問題として考究の餘地ありと思ふ。注射部位に就ては睪丸實質内に深く注射して、其部に瘢痕攣縮を起させるよりも、比較的淺く注射して瘢痕が白膜に及び、周圍に瘢痕攣縮を起させる方が結果がよいやうである。之は細精管を閉ぢ込める範圍が廣くなるためである。故に注射は成る可く表在的に行ふのがよく、之は *Michalowsky* も既に注意した所である。

總 括

Michalowsky, Bagg, Falin 等に従つて鹽化亞鉛、硫酸亞鉛、硫酸銅の各々5%水溶液を家鷄睪丸に少量注射し、何れの物質でも其の注射部位に畸形腫を成生せしめ得た。3者の内、硫酸銅が最も好成績を得た。實驗總數 57 例の内 5 例の畸形腫を得た。本研究は此の畸形腫の組織發生を主として檢索した。其の爲實驗動物總數の中には早期に殺したものも含んで居る。腫瘍は極めて多様な組織を有するものである。畸形腫の組織の成立には瘢痕組織内に封入された細精管の上皮細胞が大きな意義を有する。此の上皮細胞の増殖、分化さ瘢痕組織を形成する未熟な結締織細胞の異常な増殖及び分化さが結局腫瘍を形成する。前者の發達は後者の分化に對し、誘導(感應)的に作用する事が認められる。即ち余の實驗例からの結論である。此の實驗的畸形腫は或一系の細胞から生ずるものでなく、最初から結締織性の細胞と上皮性の細精管に由來する細胞が共に増殖し、或は單獨に或は相互に關連し(主として上皮性組織から結締織性のものに感應作用を及ぼして)分化し、不完全な各種の組織を形成する爲めに生ずるものである。此の點に就ては先人の見解は總て或一元的な母細胞を前提するのであるが、余の得た材料では斯くの如き見解は成り立たない。

獨筆に臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜はりし恩師吉田教授に深甚なる感謝の意を表す。(尙本研究は文部省科學研究費並に帝國學士院補助金によりたる者なる事を記して感謝の意を表する。實驗動物の蒐集に長崎縣廳畜産課久原技手の御盡力を得たるは著者の深く感謝する所なり。)



Abb. 1. Hahn Nr. 1 (ZnSO_4). 114 Tage nach der Operation. Allgemeines Aussehen des linken Hodentumors. Gewicht 20 g. ($3,0 \times 2,5 \times 2,2$ cm.)

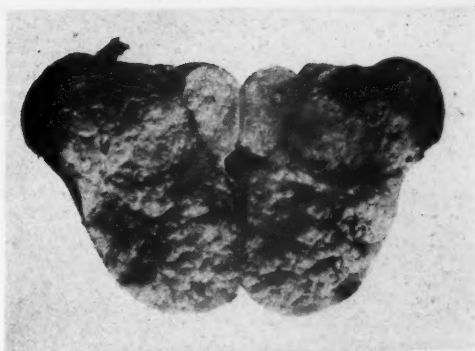


Abb. 2. Derselbe Fall. Längsschnitt des Tumors; oben in der Mitte normales Hodengewebe.



Abb. 3. Hahn Nr. 7 (CuSO_4). 119 Tage nach Operation. Schnittfläche des rechten Hodens mit zahlreichen, verschieden grossen Cysten durchsetztes Tumorgewebe; nach links und rechts normales Hodengewebe. Gewicht 62 g. ($6,5 \times 5,0 \times 4,0$ cm.)

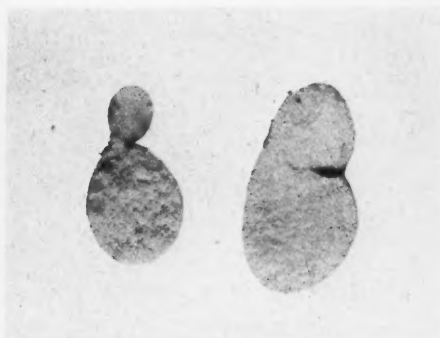


Abb. 4. Aussehen der Hoden ohne Tumorbildung nach der Injektion: narbige Schrumpfung der Injektionsstelle (links) und solche mit Hämatom (rechts).

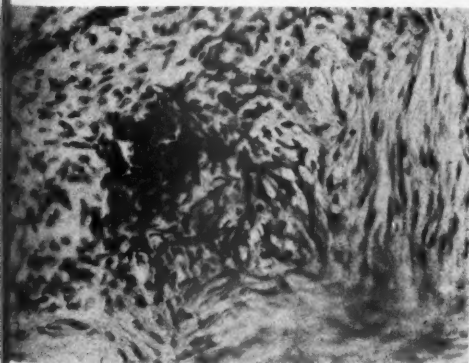


Abb. 5. Kollagenisierung der jungen indifferenten Bindegewebe.

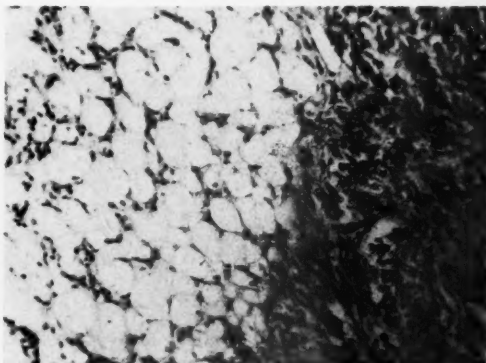


Abb. 6. Fettgewebe des Tumors. Diffuser Übergang über die jungen bindegewebigen Elemente.

Takuma Simauti: Über das experimentelle Hühnerhoden-Teratom (sog. Zn-Teratom).

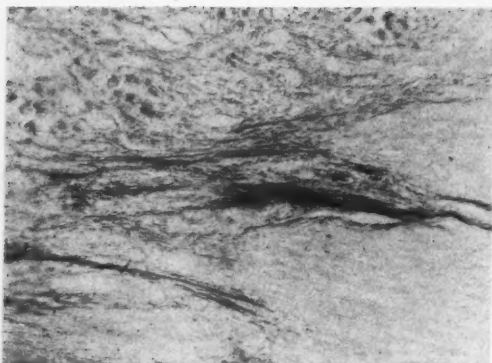


Abb. 7. Elastische Faserbildung im kollagenisierten Bindegewebe. (Färbung nach Weigert)

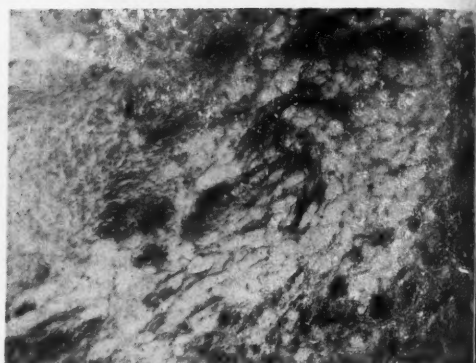


Abb. 8. Haarförmige elastische Faserbildung im fettig umgewandelten Bindegewebe. (Färbung nach Weigert)

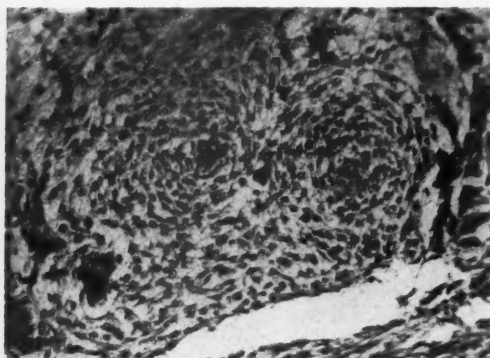


Abb. 9. (Knorpelbildung im Tumorgewebe 1) Frühestes Stadium der Knorpelbildung aus indifferenten bindegewebigen Elementen. Eigentümliche konzentrische Anordnung derselben.

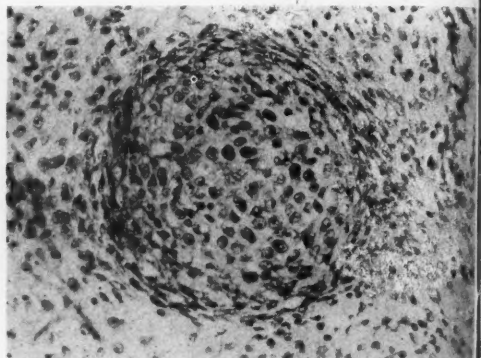


Abb. 10. (Knorpelbildung 2) Vergrößerung und Aufhellung der central gelegenen Zellen der abgesonderten Zellengruppe. An der Peripherie faserige Begrenzung im Gange.

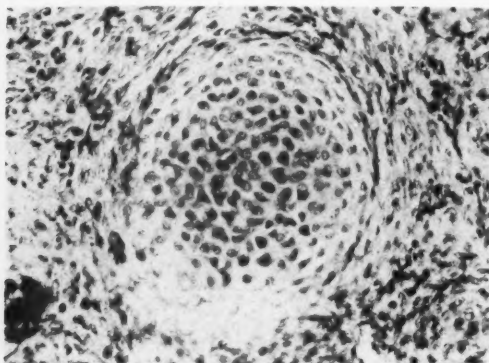


Abb. 11. (Knorpelbildung 3) Derselbe Vorgang wie Abb. 10 schreitet weiter. Am Chromatingehalt zugenommene, schärfer konturierte Kerne rücken voneinander. Äussere kapselige Begrenzung gegen die Umgebung wird schärfer.

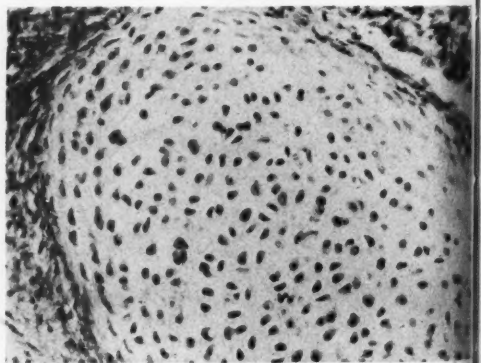


Abb. 12. (Knorpelbildung 4) Vollkommene Ausbildung der knorpeligen Grundsubstanz. Kapselbildung der Knorpelzellen auch deutlich.

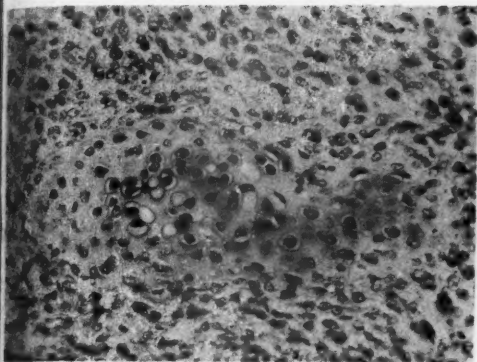


Abb. 13. (Vergl. die in Abb. 9-12 wiedergegebenen Abbildungen) Fast direkte Umwandlung des jungen Bindegewebes ins Knorpelgewebe. Nach rechts Umwandlung der kapselhaltigen Knorpelzellen, zugleich Absouderung der Grundsubstanz.

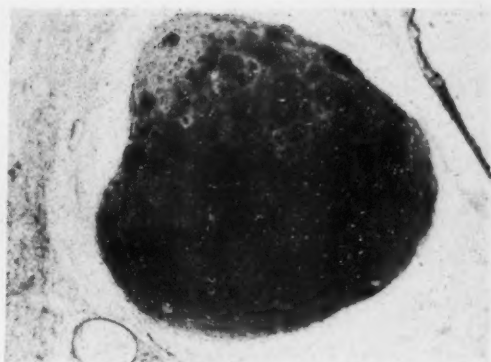


Abb. 14. Kalkablagerung im Knorpelgewebe.

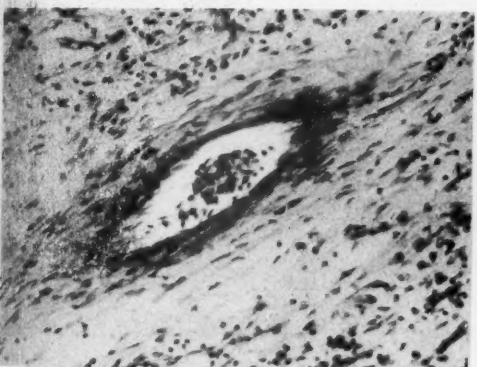


Abb. 15. Gefäßbildung im Geschwulstgewebe. Einfach aus kollagenem Bindegewebe bestehende Gefäßwand geht allmählich in die Umgebung über.



Abb. 16. Epidermisgewebe mit Haarfollikel. Daneben Knorpelgewebe.

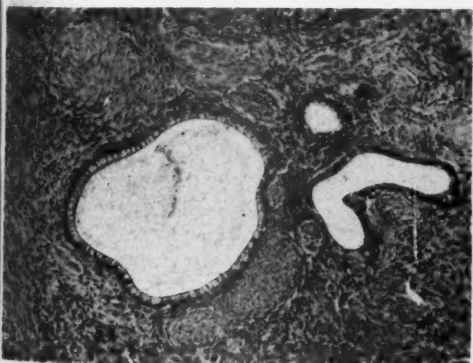


Abb. 17. Entwicklung der Muskelbündel um mit Zylinderepithel ausgekleideter Cystenöhle. Die Epithelien enthalten reichlich Sekretmasse.

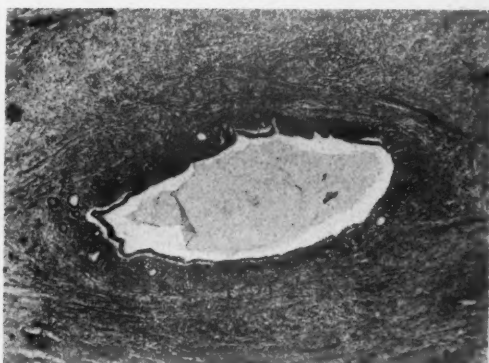


Abb. 18. Ein darmröhrenches Gebilde, umgeben von Muskelbündeln.

Takuma Simauti: Über das experimentelle Hühnerhoden-Teratom (sog. Zn-Teratom).

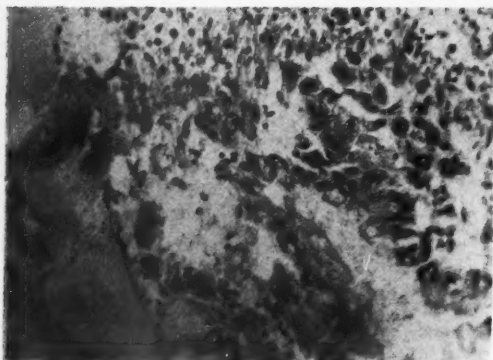


Abb. 19. Grosse Chorionepithel ähnliche syncytische Zellen.

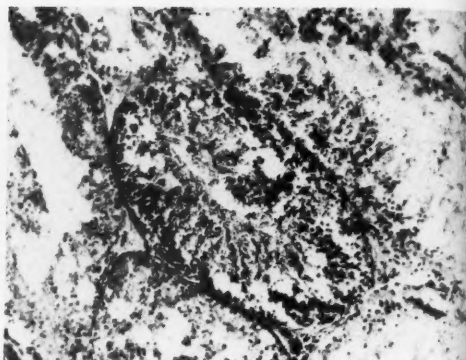


Abb. 20. Frische Nekrose des injizierten Hodengewebes.

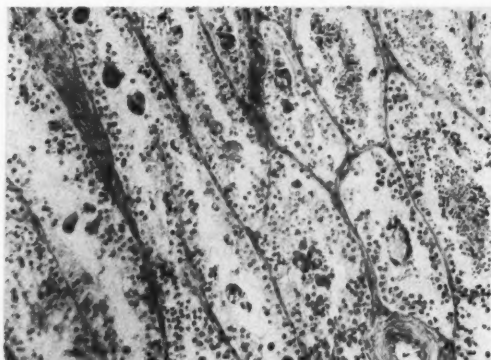


Abb. 21. Dem Nekroseherd anliegendes Auftreten der riesigen Zellen.

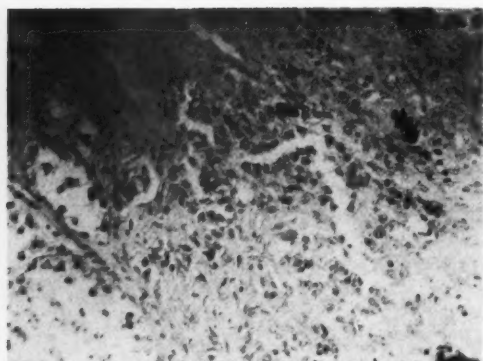


Abb. 22. Das wuchernde narbige Gewebe schliesst die Epithelien der anliegenden Samenkanälchen in sich ein. Rechts oben riesenzellige Umwandlung der eingeschlossenen Epithelien.

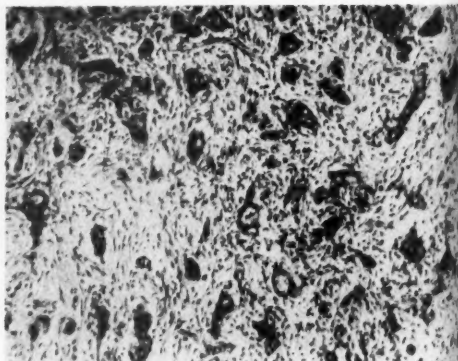


Abb. 23. Reichliche kleine Epithelherde im bindegewebigen Stroma des Tumors.

Literatur.

- 1) *Bagg, H. J.*, Am. J. Cancer. 26, 69, (1936). 2) *Cohrs, P.*, Z. f. Krebsforsch. 22, 305, (1925).
- 3) *Michalowsky, I. O.*, Zbl. path. 38, 585, (1926). 4) *Michalowsky, I. O.*, Virchows Arch. 267, 27, (1928).
- 5) *Michalowsky, I. O.*, Virchows Arch. 274, 319, (1928).
- 6) *Sheather, A. L.*, Jour. comp. path. u. Therapie. 24, 129, (1911). (1), (7) に引用.
- 7) *Ferguson, R. S.*, Some fundamental Aspects of the Cancerproblem. New York, (1936).
- 8) *Falin, L. I. u. Anissimowa, W. W.*, Virchows Arch. 50, 339, (1940). 9) *Anissimowa, W. W.*, Am. J. Cancer. 36, (1939).
- 10) *Falin, L. I.*, Am. J. Cancer. 36, (1939). 11) *Falin, L. I. u. Gromzeva, K. E.*, Virchows Arch. 306, 300, (1940).
- 12) *Falin, L. I. u. Gromzeva, K. E.*, Virchows Arch. 306, 578, (1940). 13) *Mashar, U.*, Virchows Arch. 258, 155, (1932).
- 14) *Ljvraga, P.*, Pathologica (Genova). 26, 726, (1934). (11), (12) に引用.
- 15) *Carl Heizl*, Beitrag zur Kenntniss von den Teratomen. 213, (1923). 16) *Schürmann, P.*, Die Histogenese Ekto-Mesodermale Mischgeschwülste der Mundhöhle. Leipzig, (1931).
- 17) *Kahlau, G.*, Frankf. Z. path. 50, 3, (1937). 18) *Winokuroff, E.*, Inaug. Diss. Bonn. (1908). (1) に引用.
- 19) *Herzog, G.*, Beitr. Path. Anat. 63, 755, (1917). 20) 今牧甲子男, 癌, 24, 369, (1930).
- 21) 緒方, 三田村, 病理學總論 (畸形, 畸形腫瘍).

Auszug

Über das experimentelle Hühnerhoden-Teratom (sog. Zn-Teratom)

Von

Takuma Simauti

(Pathol. Inst. der Med. Fakul. Nagasaki. Leiter: Prof. T. Yoshida)

(mit TAFELN IV—VII)

(Eingegangen am 24. Dezember 1942)

Nach *Michalowsky, Bagg, Falin* u. a. wurden Hühnern 0.1–0.3 ccm 5%iger Lösungen von ZnCl_2 , ZnSO_4 , CuSO_4 ins Hodenparenchym eingespritzt. Bei all diesen Substanzen, unter denen das CuSO_4 den höchsten positiven Prozentsatz zeigte, wurde die Entwicklung eines Teratoms an den eingespritzten Stellen bestätigt. Unter 57 Versuchstieren fand man 5 Tumoren. Da aber der Hauptzweck der vorliegenden Untersuchung das Studium des Werdegangs des Tumors war, so enthält die Gesamtzahl viele solche Tiere, die unterwegs absichtlich getötet wurden.

Für die Entwicklung der verschiedenen Gewebsarten des experimentellen Teratoms spielen meiner Ansicht nach die in dem Narbengewebe der Einspritzungsstelle eingeschlossenen Epithelien der Hodenkanälchen die entscheidende Rolle.

Die Wucherung und Differenzierung dieser epithelialen Zellen bildet zusammen mit der Wucherung und Differenzierung der vorhandenen jungen (indifferenten) Bindegewebszellen der Narbengewebe das Wesentliche der Entwicklung des Teratoms. Denn es wurde dabei histologisch festgestellt, dass die Entwicklung der ersteren auf die Differenzierung der letzteren eine induktive Wirkung (im Sinne *Spemanns*) ausübt. Das experimentelle Hühnerhoden-Teratom entwickelt sich demnach nicht aus einer einzigen Art von multipotenten Zellen, sondern aus zwei Arten von Zellen, nämlich aus den von Anfang an im Narbengewebe vorhandenen jungen Bindegewebszellen und aus den epithelialen (von den Samenkanälchen herstammenden) Zellen. Diese beiden Zellarten wuchern und differenzieren miteinander zusammenwirkend, d. h. hauptsächlich von dem epithelialen Gewebe auf das bindegewebige induktiv einwirkend, um dadurch verschiedene Arten von Geweben epithelialer und mesenchymaler Natur und meist unvollkommener Ausdifferenzierung zutage treten zu lassen.

In diesem Punkt geht meine Auffassung, die ganz und gar auf der Auswertung der erworbenen histologischen Bilder beruht, mit den Ansichten aller anderen Forscher, die sich mit den Experimenten beschäftigen und immer eine einheitliche multi- oder totipotente Art von Mutterzellen voraussetzen, ganz auseinander.

胃癌の連續浸潤性皮膚轉移例

野 北 通 夫, 菊 野 晴 二 郎, 中 内 三 郎

(長崎醫科大學皮膚科泌尿器科教室—主任 北村教授, 影浦内科教室—主任 影浦教授,

病理學教室—主任 吉田教授)

(圖版 VII—IX)

(昭和 17 年 12 月 31 日受付)

一般に癌腫の皮膚轉移は皮膚以外, 例外的には遠隔の皮膚部位に存在する癌腫原發竈から分離した癌細胞乃至癌細胞群が血行, 淋巴路を介して皮膚に轉移, 皮膚組織内に占著, 増殖するを意味し, 別に稀に癌腫實質の増殖が原發竈から接續性に健常皮膚を侵蝕する場合もある。然るに茲に胃癌の連續浸潤性皮膚轉移を題した余等の症例は, 實は癌腫の純粹に上述の意味に於ける皮膚轉移でないことも, その實質の接續性皮膚侵蝕でもないのであつて, 皮膚症狀の發現後 3 ヶ月にして死亡した患者の生前, 死後の諸檢索所見を綜合すると, 癌細胞は胃噴門部の粘液癌原發竈に發し, 腹膜, 横隔膜, 胸膜を経て胸廓の筋層, 皮膚層内へ連續性に浸潤し, 終に左上胸を中心とする皮膚に浮腫を毛細血管擴張網とともに, 組織學的に癌腫細胞の浸潤を證明する小皮内結節を多發したものである。剖檢に上空靜脈, 左右鎖骨下靜脈に癌血栓を證明したが, 夫れは特に左鎖骨下靜脈梗塞の顯著なところ, 左上胸に鬱血の甚しかつた死直前の時期に引續き, 剖檢時採取のその都皮膚標本に癌細胞の旺盛な靜脈梗塞の像があつたことに照らせば, 恐らく左上胸一帯の患部に行はれた癌細胞増殖の直接その部靜脈系への侵入に基づくもので, 原發竈よりする癌細胞の一般淋巴行, 血行内侵入に因るものではないと思はれる。なほ癌腫の轉移は皮膚以外殆ど凡ての胸腹臓器, 胸腹腔淋巴腺に認められたが, その際癌細胞の血管梗塞の像を缺き, 然も肝, 脾, 肺には癌細胞が或は Glisson 鞘の, 或は脾材の血管周囲を進行, 又癌細胞浸潤を證明する胸膜から連續性にこれに接續する肺實質内にのみ浸潤する像のあつたことは, 要するに本例の轉移が専ら原發竈よりする癌細胞の連續性浸潤によつて發生したことを物語るもので, 夫れは皮膚病變も亦胃の原發竈から横隔膜, 胸膜, 胸廓の筋層を経て皮膚に達する癌細胞の連續性浸潤に因つて生じたことに傍證なるものである。

本症例の如きは蓋し癌腫の皮膚轉移, 若し又以上の事情から單に轉移と呼ぶのが不可なら皮膚侵襲の寧ろ罕な形式と思はれるが, 續つて一般に癌腫の皮膚轉移の頻度如何を云へば, 例へば Kitain は癌剖檢例 452 體中 15 體の比較的高率に皮膚轉移を見た

と云ひ、*Heimann* は 20,000 體中僅かに 2 體を記す等、諸家の評價一定せず、概して云へば癌腫の皮膚轉移は勿論爾く頻々に見るものではない。然も又臨牀上並びに剖検時皮膚發疹の看過されるものもあらうから、實際は必ずしも稀有ならずと思はれる。原發癌の臓器別には乳癌最も多く皮膚轉移を來す *Uhlenbeck*, *Matras* は述べてゐるが、*Kaufmann-Wolf* が接續性侵蝕、移植性轉移の可能性ある乳癌その他の轉移例を除き、真正血行性或は淋巴行性皮膚轉移を認められるものゝみ文獻から蒐集した 65 例中には、胃癌の轉移最も多くして 23 例を數へ、子宮癌の 9、直腸癌の 4、食道及び肺癌の各 3 例順にこれに亞ぎ、最近 *Bade* が *Kaufmann-Wolf* 以後の症例を整理した所でも、乳癌の 14 例を加へた 758 例中胃癌を原發癌とするものは 12 例を算へて他種内臓癌の群を抜き、これを要するに真正皮膚轉移の原發癌としては先づ胃癌に指を屈すべきか。この機會に本邦に於ける轉移性皮膚癌の報告を涉獵、余等の 1 人、野北の教室から出された吉川の子宮癌、北村教授—堀口の原發癌不明の腺癌の皮膚轉移例、その他 27 症例を得たが、これを原發癌によつて分類すると、こゝでも胃癌は 5 例を算へ(文獻 12, 17, 19, 29, 42 参照)、再發乃至移植性轉移を疑ひ得る症例を含む乳癌の 6 例に次ぎ、内臓癌中の首位を占める。

最後に獨り癌と云はず内臓悪性腫瘍の皮膚侵襲を最も廣義に解せんか、原發癌に於て腫瘍細胞の產生する毒素の中毒性影響に因り皮膚に生起する瘡癢性、中毒疹樣發疹、乃至胃癌に屢々併發する黑色表皮腫其他の色素増殖性發疹もこれに數へ得られよう。*Rothman* は胃癌の症例に一部多型滲出性紅斑樣、一部急性エリテマトーデス樣皮膚症狀を生ぜるを、淋巴腺及び甲状腺肉腫にして皮膚症狀を呈せるものゝみに記載、内臓悪性腫瘍の皮膚に及ぼす斯種影響を論じてゐるが、斯くの如きは勿論腫瘍細胞自體の皮膚轉移乃至皮膚侵襲とは自ら異なる。然も又腫瘍細胞の皮膚に轉移、占著せる局所に組織學的に、例へば結締組織の變性を見る如きは該局所に於ける腫瘍細胞毒素の影響の結果に他ならない。余等の症例には後に記す様に斯の如き現象は見られなかつたが、*Guibert-Bade* に據る一の胃粘液癌の皮膚轉移の如きこれに相當する所見を擧げてゐる。

余等の症例は 34 歳の男子、その經過の概要としては 4 年來胃症狀あり、昭和 17 年 1 月 23 日嘔吐、嘔嗽及び上腹痛を主訴とし、胃液、糞便に潛血反應陽性、胃及び十二指腸潰瘍の診斷下に長崎醫科大學影浦内科へ入院、2 月 25 日一時輕快して退院、5 月 1 日初めて左上胸皮膚に浮腫、靜脈擴張、皮内結節を發生、同時に呼吸困難と、もに食道通過障礙を生じ、胃撮影によつて噴門部癌の存在推定さるゝに至り、6 月 17 日皮膚科泌尿器科へ入院、その後皮膚症狀増悪し、胸膜腔滲出を生じ、7 月 24 日死亡、剖検に胃噴門部粘液癌を確認、皮膚と、もに胸膜腔に廣汎轉移を證

明したものである。

家族歴 兩系の祖父母高齢にて、父 69 歳、肺壞疽、母 63 歳、腦溢血にて何れも死亡。同胞 4、何れも健在。妻及び 4 子亦健在。兩親間に血縁なく、血族に腫瘍其他惡性の遺傳あるを識らぬ。

既往症 20 歳の時黄疸を病んだ外著患の記憶なく、唯生來胃腸の弱いことを自覺してゐる。

現病歴 4 年前の昭和 13 年初頭、當時屢く飲酒した爲か胃痛を反復、3 月半ばに至つて珈琲殘滓状のもの約 5 合を吐し、同時に糞便の異様に黒染せるに氣附いた。某醫の診を乞ひ胃潰瘍としてその許に入院、受療 1 ヶ月、糞便の潛血反應消失したとて退院を許されたが、爾來空腹時嘔吐あるやうになつた。超えて 14 年 10 月嘔吐再發、食後上腹部と背部とに疼痛あり、依然嘔吐あり、この状態で 1 年餘を経過、16 年 4 月又も嘔吐を開始、温泉に入湯、醫治にも就いたが、充分輕快せず、本 17 年に入り 1 月 22 日、夕食後食物と共に珈琲殘滓状のもの約 5 合を吐出、翌 23 日影浦内科外來を訪れ、即日入院した。病初より引續き食慾正常、發熱、黄疸及び下痢なし。

内科入院時所見 1 月 23 日内科入院時の所見として、體格大、榮養稍く不良、筋肉及び皮下脂肪稍く減弱。肺、心に打、聽診上異常なし。腹は特に腫脹せず、正常に緊張、上腹中央部に壓痛あり。左側 Boas 壓痛點を證明。肝臓右乳線上肋骨弓下に 1 横指、尋常硬、表面平滑に觸れ、壓痛なし。腎臓、脾臓觸れず。四肢に浮腫なく、膝蓋腱反射、アヒレス腱反射稍く減退。胃液遊離鹽酸度最高 25、總酸度同 45、潛血反應 Thevenon 法陽性、乳酸反應陰性。胃腸攝影に胃小彎中央に潰瘍壁癆を思はしめる陰影斑を認め、十二指腸球部三葉狀に變形、この部に壓痛あり。糞便黃色有形便、消化狀態良好、肉眼的に血液、粘液及び胆汁の混在を不認。潛血反應 Thevenon 法中等度陽性、Boas 法強陽性。十二指腸蟲卵陽性。尿にウロビリゲン弱陽性。赤血球 381 萬、血色素含有量 74%、血色素係數 0.97。白血球數 7,600、エオジン嗜好性細胞 14.5、中性嗜好性桿狀核細胞 3.5、同分葉核細胞 47.5、淋巴球 31.0、大單核細胞及び移行型 3.5%。赤沈反應中等值 12。血液ワ氏、村田、井出何れも陰性。Pirquet 陰性、Mantoux 弱陽性。

内科入院中の治療並びに経過 1 月 23 日影浦内科入院。上記所見から胃及び十二指腸潰瘍の診斷下に南氏胃及び十二指腸潰瘍患者食餌表に準じて供食、内服にビタミン B、ロートノルモザン(武田)、注射にビタミン C、50%葡萄糖液、10%高張食鹽水を使用。1 月 31 日嘔吐、上腹痛、背部疼痛消失し、上腹部の壓痛亦去り、Boas 壓痛點を觸れざるに至つた。糞便の潛血反應は入院當初 Thevenon 法中等度陽性のもの 1 月 29 日弱陽性化、次いで四鹽化炭素投與、十二指腸蟲雄雄計 26 尾の排出を見た後陰性化し、入院 32 日にして 2 月 25 日輕快退院した。

内科退院後皮膚科入院に至るまでの経過 内科退院後引續き胃症狀の再發なく経過、然るに 5 月 1 日過勞の後全身倦怠感あり、左上胸より同側頸へかけ浮腫を生じ、10 日左胸部全面、20 日左上膊に及び、同側肩胛關節の運動障礙され、左上膊の舉上不充分となり、次いで顔面左半亦浮腫性に腫脹、眼裂狹小化、上口唇の左半膨隆、翻轉して顔貌の變化著しいものがあつた。20 日前後、上記浮腫性腫脹の内部に於て左鎖骨上高の部分潮紅して壓痛あり、聲音嘶嘎し、呼吸稍く促進、食道に通過障礙を覺え、攝食後嘔吐あり。6 月 5 日影浦内科外來に於ける所見として左側頸

は瀰漫性、浮腫性に軽く腫脹、皮下に數個扁豆乃至豌豆大、弾力性硬の腺腫脹を觸れ、左腋窩、同肘關節部にも夫々數個豌豆大、硬固、壓痛性腺腫を證明、胸廓左半部の皮膚浮腫狀に腫脹して壓痛あり。打、聽診上心臓に著變なく、肺に左鎖骨上高及び同下高に濁音を證明、呼吸音一般に微弱、上腹部正中線3横指右寄に壓痛あり。即ち内科退院後2ヶ月、左上胸を中心に浮腫、潮紅來り、新に食道の通過障礙を生じたもので、仍つて5月22日物理的療法科に囑して胸部、6月12日胃腸の撮影を行つた。胸部撮影に胸廓左半部は輕度に萎縮、同側肺野、縱隔竇、*Holzkecht* 腔何れも暗く、心臓に異常を認めず、胃腸撮影に食道上部に異常なく、下端附近僅かに擴張、前回内科入院時の撮影に比し、今回新に胃噴門部に造影缺損あつて内腔甚だ狭く、胃粘膜像一般に不潔、特に噴門附近に皺壁の消失するあり、又その腫脹するあり、蠕動は胃體部中央以下に證明、噴門附近に缺如、幽門に異常なく、十二指腸球部變形す。上記食道の通過障礙感に加へて今回この撮影所見を得るに及んで胃噴門部痛の存在推定さるゝに至り、一方左上胸部皮膚變化の検討のため患者は6月17日皮膚科泌尿器科へ紹介され、即日同科へ入院、内科と雙方に於て觀察されることゝなつた。

皮膚科入院時皮膚所見。 左上胸を中心とし、顔面左半、左側頸、同側胸、上背左半並びに左上膊の皮膚浮腫性、瀰漫性に腫脹、左眼眼裂狹小となり、上口唇、特にその左半部稍く翻轉し、胸骨上の皮膚は指壓によつて陷凹する。病變皮膚に瘙癢、疼痛、知覺異常を缺き、唯頸及び上胸に壓痛あり、上胸では肋骨に沿うて放散する。上肢廣汎浮腫面の内部に於て、特に鎖骨上高から側頸下線に互る皮膚、境界不鮮明に淡紅色を呈し、輕微灼熱感あり、觸診上皮内に小結節を密生さす。個々結節は米粒大、皮膚組織内に緊く包埋され、周圍に對し非移動性、壓痛あり。然も斯等は單に觸診上の存在たるに止まらず、視診上微かに皮膚面を隆起させ、潮紅と相俟つて一見蕁麻疹を想はしめる皮膚表面を呈する。なほ浮腫の全局面内にも、但し主として上胸から側胸へかけて、一定の排列なく點々播種狀に皮内に米粒乃至小豆大の紫紅色結節を觸れるが、これ亦密に皮膚組織内に包埋され、壓痛あり、皮表に輕微の發赤乃至毛細血管擴張網を具へるものもある。なほ同様の毛細血管擴張で線條のより太く、色調の寧ろ紫紅色のものは斯等皮膚結節と無關係に全浮腫面に、特に又乳頭の周圍から上胸の内上部へかけて散在し、上胸内上部では概ね浮腫局面の周縁を繞るやうに斷續してゐる。頸腺不觸、腋腺のみ數個豌豆大、硬固に觸れる。以上、顔面左半、左側頸、同上胸から上背の左半及び左上膊に互る瀰漫性浮腫、皮内結節並びに毛細血管擴張網が本例に於ける皮膚變化で、別に腹の臍圍の部分に數個遠山氏連圈狀枇杷疹の圓形落屑面が散在する。

皮膚科入院後死亡に至るまでの治療並びに經過。 6月17日皮膚科入院より7月24日死亡に至る間、上記左上胸を中心とし、顔面左半、同側の頸、側胸、上背に互る皮膚浮腫は漸次、特にこの期間の後半には急速に擴大し、左上胸から全腹部、左右側腹、左右大腿内側へ、又左上膊から同前膊を経て手背へ、更に顔面左半、左側頸から顔面右半、右側頸へ波及、遂に全身に於て僅

かに右上胸、右上肢、兩下腿並びに被髪頭部を刺すのみとなつた。この間病變の起發點たる左上胸から同側頸、側胸に亘る一帯の皮膚は板の如く肥厚且つ鞏化し、一種光澤を帶ぶること皰皮症の如く、これを指壓するも今は容易に陷凹せず、以前點々播種狀に觸れた皮内結節は融合して全皮表下を被ふ浸潤と化し、一方最初尋麻疹様隆起を示した彼の左鎖骨上高の結節群亦融合して索狀硬結と變じ、左腋窩の腺腫脹は皮膚の肥厚、鞏化のため却つてこれを觸れ難くなつた。左上膊は最初から皮膚の緊張性腫脹の爲運動不全を呈したが、浮腫の増強、擴大によつて一層その度を増し、上膊を舉上せんとすれば甚しい疼痛を肩胛關節から上胸へかけて覺える。7月に入り浮腫は更に増強且つ擴大、左右下腿を除く全身に及び、左上胸一帯は暗調紫紅色の皮表下に擴張毛細血管の密生、隠見するあり、一見凄壯な外觀を呈するに至つた(第1圖)。この皮膚變化に對し6月24、25日何れも左鎖骨上高へ、次いで7月4日新に浮腫の發生せる右側頸へ毎回0.5mm Cu + 3.0mm Al 板濾過、30cm, 15', 250r のレ線照射を行つたが、毎照射後皮膚の潮紅と硬化とは却つて増強し、疼痛甚しく、従つてこれを更に續行することを中止した。上記皮膚病變の進行せる間全身狀況の推移を顧るに、主症の方面では皮膚科入院の當初輕度の吐血あり、同時にテール様黒色便を見たが數日にして消失、食慾はなほ良好であつた。然るに既に皮膚發病の當初から存在した呼吸困難は皮膚變化と共に一層増強、患者苦悶の狀視るに忍びざるものあり、同時に左肺下部の濁音域漸次擴大し、咳嗽、吃逆、深呼吸に際し左側胸に刺す如き疼痛あり。7月6日物理的療法科に於ける再度胸部撮影の所見として、左肺域の下半部は均等濃厚な陰影を以て掩はれ、縱隔實右方へ壓迫され、その陰影上半は兩側に向け擴張してゐる。

7月8日上記撮影所見に基づき兩側胸膜腔試驗穿刺施行。兩側肩胛骨線上左第10、右第8肋間腔の穿刺液は右側の淡黃色、清澄なるに對し左側は乳黃色、強度に稠濁し、Rivalta 反應兩側共陽性。沈渣の染色鏡檢上左右共種類に就て同一、數に於て左側に遙かに夥しい細胞の出現を認め、その種類としては赤血球、正常の中性嗜好性分葉核細胞及び淋巴球を他に於て一見特異な、甚だしく巨大な細胞が密集、散點するのが注目を牽いた。即ち徑15-30 μ 、圓乃至多角形にして、大形の核1個、若くは稍小形の核2、3個が原形質の中心或は稍側方に坐するものである。核はクロマチンに富み、纖細な網狀構造を示し、これに1乃至數個の核小體を指摘し得るものもある。原形質は明色の泡沫狀構造を有し、その幅窄ろ狭く、その輪廓多くは鮮明、然も一部細胞では極めて不鮮明で、僅かに核周圍に痕跡を止めるに過ぎず、一方その比較的廣大なものは屢々中に多數の空胞を生じてゐる(第2圖)。斯くて核、原形質の形狀は一樣でないが、然も全體として斯等是一種類の細胞と見られ、これをこの時既に完成してゐた後出、左上胸皮内結節組織標本の浸潤細胞と比較すると兩者は同一種類と認められ、後この兩者は更に胃噴門部痛の原發竈並びに各轉移竈、及び剖檢時切除の左上胸皮膚に増殖する細胞と同一種類なることが知られた。なほ穿刺液の標本には少數、所謂印環細胞様の細胞が発見された。即ち略く上記細胞と同大で、著しく扁平化した核が原形質の一側に偏り、餘地に大きな圓形の空洞を生じたもので、これと同一

のものも亦後に胃原発癌の組織に腫瘍細胞の粘液變性せるものとして指摘され、更に剖検時切除皮膚の浸潤細胞中にも發見された。但しこれ等は剖検後のことに屬し、この胸膜腔試験穿刺の結果としては單に皮膚病竈の浸潤細胞と同一のものが胸膜腔内に夥しく游出し、從つて皮膚病變と胸膜腔の滲出とは同一病機に因ることのみ先づ知られた。然してこの兩者が胃癌の轉移現象たることは勿論第一に想像されたが、一面穿刺液細胞の形態には上胸から側頸に互る浮腫の發生、胸膜腔の旺盛な滲出の臨床所見とともに、最近彰浦内科に於て経験した胸膜内被細胞腫の症例に於ける所見に類似するものあり、或は本症例の病變の本体は内被細胞腫性のものならざるやの疑ひも抱かれなかりではなかつた。

兩側胸膜腔の試験穿刺は固より少量滲出液を排除せるのみ、患者の呼吸困難は更に増強するので、7月10日以後殆ど隔日に兩側胸膜腔穿刺を反復、穿刺液毎回500乃至1000ccを採取することにより僅かに呼吸困難を和げ、別に酸素吸入、強心劑、Locke液、50%葡萄糖液、ビタミンB-Cの注射、滋養院腸を續行、食餌としては牛乳を主とする流動物を勧めたが、その攝取は漸次僅少となつた。然して7月15日呼吸困難更に増強、鼻翼呼吸、口唇チアノーゼ、心臟衰弱現はれ、16日排尿困難、惡心、嘔吐加はり、腹に腸性鼓張、靜脈怒張を見、7月20日典型的なCheyne-Stokes呼吸に入り、然も意識なほ鮮明なるため苦悶甚しく、この状態で7月24日に至り心力頓に衰へ、入院37日、皮膚症狀の發見より3ヶ月にして遂に死の轉歸をとつた。

剖検所見。 剖検所見として次の諸事項が擧げられた。

1. 胃噴門部粘液癌、2. 胃小彎部より脾を経て後腹壁に達する癌性癒着、3. 肝門部及び膽囊の癌浸潤、4. 癌性腹膜炎、但しDouglas腔に高度の播種性癌轉移を證明、5. 腹腔及び縱隔竇淋巴腺に於ける癌轉移、6. 左腋窩淋巴腺同上、7. 横隔膜、胸膜、但し主として胸壁胸膜及び心囊の癌浸潤、8. 胸水、9. 胸筋並びに胸部皮下組織の廣汎なる癌浸潤、10. 上空靜脈、左右鎖骨下靜脈の癌血栓、11. 胸部、左上肢の浮腫、12. 左副腎髓質、腎、甲狀腺に於ける癌轉移、13. 肝及び脾の癌浸潤。

即ち臨牀上推定された胃噴門部癌の存在は茲に確認され、更にその各臓器に轉移、蔓延せることが判明した。胃は噴門部の壁著しく肥厚し、小彎部は脾及び之を介して後腹壁に固く癒着してゐる。胃を開検するに噴門部より體部上半にかけ手拳大、一見粘液變性顯著の癌腫を生じ、その部胃壁の厚さ2cm、癌腫中心部に粘膜被覆を缺如、癌腫は食道下部に波及、その部粘膜著しく肥厚するも胃體部下半並びに幽門部には著變なく、僅かに加答兒を證明するのみ(第3圖)。組織學的には癌腫中心に肉眼的所見に一致して粘膜の缺損あり、癌組織を露出、同組織は一部のみ單層圓柱上皮性腺腫の像を呈する他、大部分は粘液變性した間質内に徑10-20 μ 、大圓乃至多角形、空胞性の原形質内に不正多角形、一般に濃染性、屢々明色の核を見る細胞が散亂、浸潤する

ものから成り、又その浸潤中には所謂印環細胞の形狀をなすものが混在する(第4圖)。癌腫中心部の浸潤は胃壁の全層を貫通、その漿膜面に達して癌性腹膜炎の像を呈するのに対し、周邊部の浸潤は粘膜下層に限局する。

今この噴門部粘液癌の發生に就て想像するに、既に4年前胃潰瘍を想はしめる咖啡殘滓狀物質の吐出、糞便の黒變あり、更に癌腫の現在發育狀態より推せば、このものは恐らく胃潰瘍を母地として夙に發生、存続し、本年1月再發した胃潰瘍様の症狀は實はこの癌腫上に生じ、上記胃の開檢に粘膜被覆の缺如を證明した二次性潰瘍に因るものと考へたい。然して5月以降食道通過障礙を生じたのは癌性増殖が新に食道下部に波及せるためであらう。この胃癌病竈に皮膚病變の主體をなす癌細胞の浸潤との關係に就ては次に皮膚變化の組織學的所見を擧げたのちに言及するとして、皮膚病變のうち瀰漫性浮腫に毛細血管擴張網の發生には上記縱隔竇、左腋窩等淋巴腺の癌性被害、並びに上空靜脈、鎖骨下靜脈の癌血栓から考へられる末梢靜脈血流の停滯が關與せることは言ふまでもあるまい。

皮膚變化の組織學的所見。 皮膚變化の組織學的檢索のうち、皮内結節の夫れは上記胸膜試験穿刺及び剖檢に先行する。即ち先づ皮膚科入院時、即ち皮膚病變の比較的初期に當り左上胸から1個米粒大皮内結節を含む皮膚片を採り、型の如くして組織檢索に供した。表皮は全層に就て健常、輕微浮腫性の真皮乳頭層、同下層に見る血管、淋巴管には特に擴張せるものなく、一部血管の周圍に淋巴球の浸潤するのみ、又その管腔内に下記の腫瘍細胞の出現せるものを見ない。網狀層に限局性に組織間隙性細胞増殖を證明(第5、第6圖)、個々細胞は徑10-20 μ 、類圓乃至不正多角形、その核亦多くは不正多角形、一般に等質性に濃染し、核小體の存在明かでない。但し一部の核は比較的明色で、これに不規則網眼狀の内部構造に核小體1、2個が認められる。核は多く原形質内に偏在し、正しくその中心に在るものは少い。核分割像を認めず。原形質は輪廓鮮明、常に小空胞を生じてゐる。細胞増殖は全て膠狀纖維束の間隙を縫つて進行し、決して劃然たる細胞集を作らず、謂ふならば只管組織間隙を求め、淋巴液に乗つて鏡下に圓形をなす局面内に展開、時に細胞連結の甚だ緊密でない細胞索を形成してゐる。唯この局面の中心部に於て偶々毛囊と起毛筋との間に挟まれた地域内では、細胞は結締組織を殆ど壓排し去つた跡に稠密に集簇し、これに淋巴球の浸潤と出血とが混入してゐる(第6圖A)。なほ同様の細胞は又汗腺壘の内部にこれを發見する。即ち此處では汗腺管斷面の間隙に2、3乃至數個の細胞が挟在されてゐる(第6圖B、第7圖)。細胞の増殖と血管、淋巴管との關係では真皮の比較的深層にのみ内被細

胞を繞らした毛細血管で上記の細胞を容れたものが稀に存在するが、寧ろ例外的の所見に屬する。皮膚附屬器、彈力纖維の類にはその存在する限り特に變化を認めない。これを要するに本標本の所見は臨牀上の皮内結節に一致、真皮網狀層の内部に限局性に進行した専ら組織間隙性細胞増殖を主體とする。

上記増殖細胞はその形狀から上皮性と思はれたが、既に上に記したやうに後にこれと前記胸膜腔穿刺液の細胞とを比較、核並びに空胞性原形質の形狀の一致からその同一種類に屬するところが推定され、更に剖檢により胃噴門部癌の存在を確認、その原發竈及びこれと皮膚病變との間に横たはる腹膜、横隔膜、胸膜の病竈、並びに下記剖檢時採取の皮膚標本を比較検討するに及んで、増殖細胞は全て同一種の胃粘液癌の癌細胞たり、原形質の空胞形成は粘液變性を示すものなることが明かとなつた。

剖檢時左上胸に於て皮表から筋層に至るまでを全的に切除作製した標本の所見としては、先づ筋肉層の纖維束間に不正多角形、濃染核の細胞が紡錘狀細胞索をなすのが注目を牽き(第8圖)、次いで筋膜の結締組織纖維間、皮下脂肪組織の網眼内、真皮網狀層内にはこれと同一の細胞が上記皮内結節の限局性増殖に對し瀰漫性に氾濫、浸潤するのが認められた。更に大小の靜脈斷面にして癌細胞乃至その團塊を内容とするものを隨所に發見したが、然も斯る細胞硬塞の存在は網狀層までに止まり、乳頭下層、乳頭層には最早見られない(第9、第10圖)。最後に本標本に組織間隙性に増殖する細胞中には原發竈に於けると同様の所謂印環細胞の形狀を示すものゝあつたことはこれを逸してはならない。被覆表皮、皮膚附屬器、彈力纖維は特記すべき變化を缺く、これを要するに剖檢時採取の本標本の所見は皮膚發病後比較的初期の皮内結節に於ける癌細胞の限局性浸潤に對し、同一細胞の筋層より筋膜、皮下、皮膚真皮の全層を通ずる氾濫浸潤性の増殖とその旺盛な靜脈梗塞を主體となし、臨牀上死直前に皮膚の瀰漫性に硬化し、暗調紫紅色を呈し、毛細管擴張網を密生せるに一致する。最後に本標本及び前記、皮膚病變の比較的初期に屬する皮内結節の標本を通じ、浸潤癌細胞の產出する物質の影響によると見るべき結締組織の變性の如きはこれを認めなかつた。

皮膚病變と胃原病變との關係に就て、前者を純粹には後者の癌細胞の眞性轉移の所産となし難いことは冒頭に記したが、胃噴門部原發竈の癌性浸潤は胃壁全層を貫通、その漿膜面に達して癌性腹膜炎の像を呈し、横隔膜はその腹膜面から胸膜面まで癌性浸潤に滲透され、胸膜、特に胸壁胸膜亦同様浸潤に委せらるゝあり、左上胸部筋層より筋膜、皮下組織、皮膚真皮層に互つては癌細胞は筋纖維束間、結締組織間、乃至脂肪組織網眼内に、筋肉層に於ては紡錘狀細胞索を形成、その他にあつては氾濫浸潤性に

増殖するのが認められた。斯の如く原發竈に發し左上胸皮膚に至るまで終始、謂ふならば組織間隙を辿つた細胞浸潤路を追跡し得る點、皮膚病竈は實に斯の連續的浸潤によつて生ぜるものとして差支ないと思はれる。そしてこの意味では皮膚病變は癌細胞がその原發竈から直ちに淋巴行、血行に投じた結果の真正皮膚轉移でなく、固より原發竈の癌實質そのものが接續性に皮膚を侵蝕したものでもない。更に本症例の皮膚病竈が癌細胞の斯の如き連續性浸潤によつて招來されたことの傍證となるものは、肝、脾並びに肺に於ける所見である。即ち肝に於ける癌細胞浸潤は専ら *Glisson* 鞘の血管周圍 (第 11 圖) を、脾に於ける夫も亦脾材の血管周圍を進行、肺に於ける夫れは癌細胞浸潤を證明する胸膜よりこれに近接する肺實質内にのみ連續性に進行し、然も是等臓器に血行性轉移の像を缺く事實が夫れで、更に皮膚病變、特に皮内結節乃至浸潤の發生が左上胸及びその近傍に限局し、他の皮膚部位に見られなかつたことも亦、この病變が胃癌細胞の原發竈よりする淋巴行、血行内侵入、即ちその真正轉移によつて生ぜるものでないことを物語ると思ふ。上空靜脈、左右鎖骨下靜脈に證明された癌血栓は特に左鎖骨下靜脈梗塞の顯著な點、將又左上胸に鬱血の甚しかつた死直前の時期に引續き、剖檢時採取の皮膚標本に癌細胞の靜脈内梗塞の夥しかつた點から、原發竈よりする癌細胞の一般淋巴行、血行内侵入に依るよりも、寧ろ左上胸一帶の浸潤竈よりする癌細胞の直接、比較的末梢靜脈内への侵入に依ると思はれる。

所謂轉移性皮膚癌の原發竈としては恐らく胃癌が首位を占めることは冒頭に記した。一般に癌腫皮膚轉移の型式としては淋巴行、血行性轉移が主なるものとされてゐる。特に *Unna*, *Offergeld-Schriege*, *Daus*, *Kaufmann-Wolf* 等は淋巴行性轉移を重視し、唯 *Kreibich* はその症例に血行性轉移を認め、*Askanazy* は癌細胞浸潤が皮膚神經分布に沿ふて神經鞘内、神經纖維間に浸潤、進行する像を、臨牀上疼痛性の皮膚轉移癌に見てゐるが、*Furuta* は子宮癌の皮膚轉移例に於て皮膚腫瘍が腹壁皮膚淋巴管上に排列するを記し、然も轉移の發生にはあらゆる徑路を考へ得るものとし、又假りに淋巴行性轉移を主張するものでも、例へば子宮全體表との間淋巴管の連絡は存在せず、必ずや先づ癌細胞の血行性轉移を必要とするを述べ、*Bade* 亦その子宮癌の下腹部皮膚轉移の症例に淋巴行性、血行性轉移路の併存を肯定してゐる。これ等先蹤に聽くまでもなく凡そ癌腫の淋巴行性、血行性皮膚轉移、或は又癌實質の接續性皮膚侵蝕を稱しても、癌原發竈から皮膚病竈に至る全距離を癌細胞が終始必ず一途を取るを考へることは如何であらう。余等の本症例に就て云へば原發竈に發する癌細胞は専ら連續性に組織間隙にその浸潤路を求め、遂に皮膚に到達したが、その間偶々淋巴管、血管に入れば該淋巴管、血管の分布域内に限り、淋巴行性、血行性轉移の途も亦取ら

れたことは想像に餘る。併し夫れにせよ斯の如く原發竈皮膚病竈との間に癌細胞の連續性浸潤路を追跡し得た報告は從來多く見ないやうである。尤もこの點に關しては從來剖檢の機會を得た症例にせよ、その多くは臓器個々の癌性被害を羅列するに止まり、その綜合觀察には概して不充分のものがあり、若し皮膚轉移の徑路を淋巴行性に非ざれば血行性に單に觀念的に斷定することなく、傍ら諸臓器、腹膜、横隔膜、胸膜、縱隔竇等の癌性被害を綜合觀察することに努めるならば、或は本症例の如き皮膚侵襲の形式、即ち原發竈よりする連續浸潤性の皮膚轉移も實は尠くないのではあるまいか。否既に *Kaufmann-Wolf*, *Bade* の夫々蒐集に見られる胃癌の皮膚轉移症例中にも、その記載を吟味する時は恰も余等の本症例の如く好んで上胸、鎖骨部、頸、腋窩等に皮膚變化の限局するもの尠ならず、*Porias* の症例にあつては皮膚結節の初發は胃癌の皮膚にこれを見たと云ふ等、斯の如きものには余等の本症例に於ける如き連續浸潤性皮膚轉移の可能性も一應考へる必要があると思ふ。こもあれ本症例は内臓癌の皮膚侵襲の一型式を示したものと謂へる。

終に本報告を命じ、本稿を校閲された恩師影浦、北村、吉田教授に感謝したい。

文 獻

- 1) *Arndt*, Zbl. Hautkrkh. 10, 10, (1924). 2) *Arzt*, Zbl. Hautkrkh. 7, 245, (1923), 45, 18, (1933). 3) *Askanazy*, Berl. klin. Wschr. 49, 2161, (1912). 4) *Bade*, Arch. f. Dermat. 179, 254, (1939). 5) *Beck*, Jadassohns Hb. d. Haut- u. Geschl. krkh. 12/3, 398, (1933). 6) *Bedford*, Ref. Zbl. Hautkrkh. 38, 65, (1931). 7) *Fröhlich*, Zbl. Hautkrkh. 38, 446, (1931). 8) *Fuhs*, Zbl. Hautkrkh. 37, 38, (1931). 9) *Furuta*, Arch. f. Dermat. 147, 251, (1927). 10) *Hadjidharme*, Ref. Zbl. Hautkrkh. 36, 780, (1931). 11) 原田-小野, 皮性誌, 41, 178, (昭 12). 12) 藤原, 皮と泌, 7, 431, (昭 14). 13) 石山-桑原, 體性, 27, 280, (昭 15). 14) *Kaufmann-Wolf*, Arch. f. Dermat. 114, 709, (1913). 15) 金川, 皮性誌, 33, 812, (昭 8). 16) *Kiess*, Dermat. Wschr. 93, 1577, (1931). 17) 木根淵, 體性, 28, 187, (昭 16). 18) *Kitamura-Horiguti*, Jap. J. of Med. Sc. 13, Dermat. & Urol. 2, 1, (1940), 皮と泌, 8, 75, (昭 15). 19) 小松, 皮と泌, 6, 121, (昭 13). 20) *Kumer-Lang*, Arzt-Zielers Haut- u. Geschl. krkh. 2, 877, (1935). 21) *Marschall*, Dermat. Wschr. 100, 137, (1935). 22) *Mierzecki*, Zbl. Hautkrkh. 34, 142, (1930). 23) 森山, 皮性誌, 43, 249, (昭 13). 24) 中尾-藤沢, 皮紀要, 25, 343, (昭 10). 25) *Nix*, Dermat. Wschr. 97, 1551, (1933). 26) 野村, 皮性誌, 47, 340, (昭 15). 27) 尾關-落合, 皮性誌, 39, 103, (昭 12). 28) *Ozsgyáni*, Zbl. Hautkrkh. 51, 242, (1935). 29) 小山-木根淵, 皮性誌, 37, 534, (昭 10). 30) *Porias*, Zbl. Hautkrkh. 13, 138, (1924). 31) *Rothman*, Arch. f. Dermat. 149, 99, (1925). 32) *Schmidt*, Arch. f. Dermat. 70, 321, (1904). 33) *Schoenhof*, Zbl. Hautkrkh. 26, 652, (1928). 34) *Schusterowa*, Zbl. Hautkrkh. 34, 142, (1930). 35) 杉本, 皮と泌, 6, 701, (昭 13). 36) 鈴木-奥野, 皮性



Abb. 1. Spätstadium der Hauterkrankung: cyanotische Verfärbung, marmarartige Figuration der Kapillarendilatation bei ausgedehnter blattartiger Versteifung der Haut.

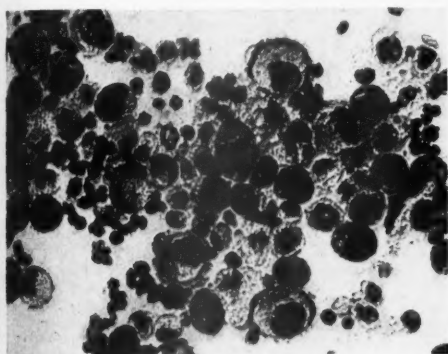


Abb. 2. Große Tumorzellen im Pleuralpunktat



Abb. 3. Primärherd: Gallertkrebs der Kleinkurvatur im Bereich der Kardia.

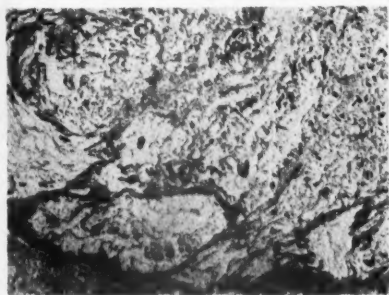


Abb. 4. Primärherd; locker gefügte Tumorzellwucherung in verschleimtem Stroma.

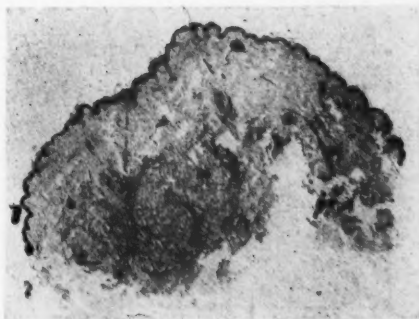


Abb. 5. Hautknötchen; Übersichtsbild.

Mitio Nogita, Harujirō Kikuno und Saburō Nakauti: Hautmetastase eines Magencarcinoms, durch eine vom Primärherd aus fortgesetzte Ausbreitung der Tumorzellinfiltration bedingt.

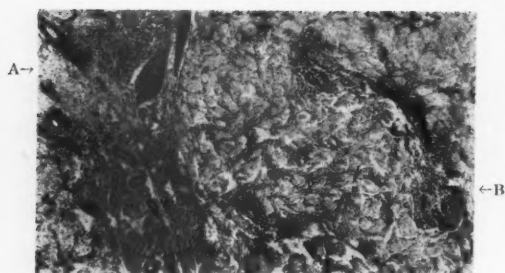


Abb. 6. Teilbild aus Abb. 5; A. Tumorzellhaufen in der direkten Umgebung eines Haarbalgs, B. Tumorzellwucherung in einem Schweißdrüsenknäuel.

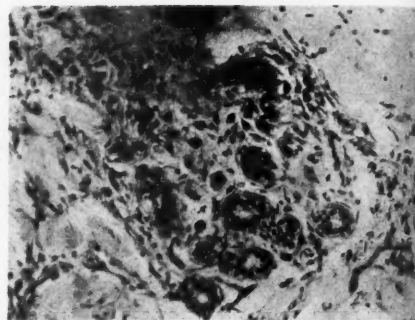


Abb. 7. Dieselbe Stelle wie Abb. 6, B, vergrößert.

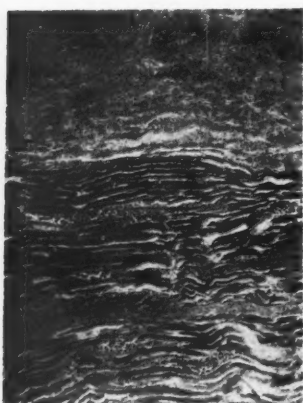


Abb. 8. Tumorzellwucherung in Form von spindelförmigen Zellmassen zwischen den Muskelfaserbündeln der Brustmuskeln.



Abb. 9. Tumorzellinfarkt in Hautvenen, diffuse Zellinfiltration in den Bindegewebsspalten der Tiefschichten der Kutis.

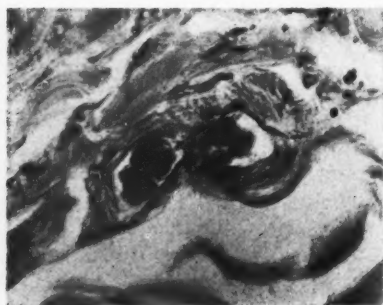


Abb. 10. Tumorzellinfarkt in kleinsten Hautvenen in den mittleren Kutisschichten.



Abb. 11. Tumorzellhaufen in perivaskulären Räumen der Glissonschen Scheide der Leber.

Mitio Nogita, Harujirō Kikuno und Saburō Nakauti: Hautmetastase eines Magencarcinoms, durch eine vom Primärherd aus fortgesetzte Ausbreitung der Tumorzellinfiltration bedingt.

- 誌, 49, 147, (昭 16). 37) 高橋, 皮性誌, 47, 339, (昭 15). 38) 田中-鍋山, 皮性誌, 44, 318, (昭 19). 39) 谷村-櫻根-竹田, 皮紀要, 21, 124, (昭 8). 40) Terada, Ref. Zbl. Hautkrkh. 47, 242, (1934). 41) Tjokronegoro, Ref. Zbl. Hautkrkh. 36, 780, (1931). 42) 徳山, 海軍醫會誌, 27, 5, (昭 13). 43) Wiedmann, Zbl. Hautkrkh. 39, 37, (1932). 44) Wien, Arch. of Dermat. 25, 162, (1932). 45) 安田, 皮性誌, 48, 445, (昭 15). 46) 吉川, 皮と泌, 5, 261, (昭 12).

Auszug

Hautmetastase eines Magencarcinoms, durch eine vom Primärherd aus fortgesetzte Ausbreitung der Tumorzellinfiltration bedingt.

Von

Mitio Nogita, Harujirō Kikuno und Saburō Nakauti.

(Aus der Dermat.-Urol. Univ.-Klinik von Prof. Dr. K. Kitamura,
der Med. Univ.-Klinik von Prof. Dr. N. Kageura u. dem Path.

Inst. von Prof. Dr. T. Yosida, Nagasaki)

(TAFELN VIII-IX)

Als seltene Form der Hautmetastase des Magencarcinoms wird der folgende Fall berichtet, bei welchem die Hautveränderung durch eine vom Primärherd aus bis zur erkrankten Haut fortgesetzte Ausbreitung der Tumorzellinfiltration hervorgerufen zu sein scheint.

34 jähriger Mann. Seit 4 Jahren Magenschmerzen, habituelles Sodbrennen, in zwischen vielmals Erbrechen, 2 mal kaffeesatzartiges. Es wurde sowohl im Magensaft wie im Stuhl okkultes Blut, im Stuhl auch noch Ankylostomeier nachgewiesen. Nachdem die Magenschmerzen und das Sodbrennen durch Diätmassregelung vorübergehend erleichtert und die okkulte Blutung nach Austreibung der Ankylostomen im Stuhl nicht mehr feststellbar waren, trat im Anschluss an körperliche Anstrengung plötzlich diffuses Oedem mit partieller Rötung links auf der Brust auf und der Kranke empfand dabei Schluckbeschwerde und Atemnot. Die Röntgenaufnahme des Magens zeigte nun eine umschriebene Schattenausspannung in der Kardialgegend. In den ödematösen Hautbezirken, die sich bald bis auf die linke Halsseite und Arm erstreckten, fanden sich zahlreiche reiskorn-grosse Knötchen, die zumeist intrakutan liegend sich derb anfühlten und deren Hautdecke manchmal Kapillarendilatation aufwies. Kapillarendilatationen waren ausserdem noch auf den ganzen ödematösen Stellen, besonders aber in ihren medialen Randteilen ohne Zusammenhang mit den Knötchen zu bemerken. Es führte in den weiteren 3 Monaten durch Verschmelzung der einzelnen Knötchen zu einer ausgedehnten blattartigen Versteifung der erkrankten Hautteile; die Hautoberfläche bot somit eine cyanotische Verfärbung mit marmorartiger Figuration der Kapillarendilatation dar (Abb. 1). Eine Probepunktion der Pleurahöhle, die bei quälender Atemnot röntgenologisch ausgiebige Verschattung zeigte, ergab eitriges Exsudat, in welchem sich enorm grosse, manchmal siegelringförmige Zellen fanden, die nach-

her mit den Krebszellen des Primärtumors des Magens identifiziert wurden (Abb. 2). 3 Monate nach Beginn der Hautprozesse Exitus letalis durch Verfall der Herzkraft unter immer zunehmender Atemnot. Durch die Autopsie zeigte sich als Primärherd im Bereich der Kardia ein faustgrosser, einen zentralen Schleimhautdefekt aufweisender Gallertkrebs der Kleinkurvatur (Abb. 3). Histologisch handelt es sich um eine lockergefügte Wucherung von grossen polygonalen, manchmal durch Vakuolenbildung in den Zellplasmen siegelringartig gestalteten Zellen in verschleimtem Stroma (Abb. 4), die an der Tumorbasis die Magenwand bis zur Serosa durchsetzten und sich von hier aus auf das Peritoneum ausbreiteten. Fast alle Bauch- und Brustorgane einschliesslich des Zwerchfells mit seinem peritonealen sowie pleuralen Überzug, ferner die Lymphknoten der Bauchhöhle, des Mediastinums und der linken Achsel liessen sich als Herde der Metastasen dieses Magenkarzinoms erkennen.

Es ist auffallend, dass bei solcherweise ausgedehnten Absiedlungen der Metastasen in den Bauch- und Thoraxorganen dennoch Blutbahnfarkte von Tumorzellen nirgendswo zu finden sind, während die Zellwucherung in der Leber (Abb. 11) sowie in der Milz ausschliesslich in den perivaskulären Räumen des bindegewebigen Stromas vorliegt und in den Lungen sich nur auf solche Abschnitte beschränkt, die mit der von krebsigen Aussaaten durchsetzten Pleura in Kontakt stehen, eine Erscheinung, die darauf hinweist, dass die Metastasen vorwiegend durch kontinuierliche Ausbreitung der Zellinfiltrate vom Primärherd aus, nicht aber durch hämatogene Verschleppung der Krebszellen von demselben aus entstanden sind. Auch die Thrombusbildung in V. cava sup. und beiden subclavia hält man nicht als Beweis solcher hämatogener Krebszellenverschleppungen, sondern vielmehr als Folge der in den Endstadien der Erkrankung im Bereich der linken Oberbrust erfolgten Gefässeinbrüche der Zellwucherung.

Zur histologischen Untersuchung der Hautveränderungen wurden 2 Hautstücke, nämlich ein in vivo gewonnenes Knötchen und ein aus der Leiche mit den darunterliegenden Muskelschichten entnommenes Hautstück zur Verfügung gestellt. Es finden sich unter der intakten Epidermis bei dem ersteren eine in der mittleren Kutisschicht umschriebene (Abb. 5, 6), bei dem letzteren eine die ganze Kutis hindurch bis in die Subkutis sich erstreckende Zellinfiltration (Abb. 9). Man sieht grosse polygonale Zellen, die mit typischen Siegelringzellen untermischt einmal in den Bindegewebsspalten Zellstränge vorschieben (Abb. 6), ein anderes Mal aber sich vereinzelt in den Schweissdrüsenknäueln (Abb. 6-B, 7), als Zellhaufen in der direkten Umgebung der Haarbälge befinden (Abb. 6-A). Das Hautstück, das man bei der Sektion aus der Leiche entnahm, zeigt ausserdem noch lebhaft Gefässeinbrüche von Tumorzellen (Abb. 9, 10) und spindelförmige Zellmassen in den unterhalb der Haut liegenden Muskelschichten (Abb. 8).

Auch diese Hautmetastasen werden mit Hinweis auf die Metastasen-entstehung im Bereich der Bauch- und Thoraxhöhle als Folge der *Kontinuierlichen Ausbreitung der Zellinfiltrate vom Primärherd aus* ausgefasst, zumal da man bei Lokalisierung der Hautveränderungen auf der linken Oberbrust, vom Magenherd aus über alle Organe bzw. Gewebe bis zu den Hautherden die Zellinfiltrationen ununterbrochen verfolgen kann, während Gefäßeinbrüche und -transporte von Tumorzellen nicht mehr als partielle Erscheinungen sein müssen, die mit dem Zustandekommen der Haut- und der anderen Metastasen wesentlich nichts zu tun haben.

Ergebnisse der Radiumbehandlung des Zungenkrebses

Von

Hisao Yamashita, Haruo Kusakabe und Takesi Nakamura

(Aus der Strahlenabteilung der Japanischen Gesellschaft für Krebsforschung.

Vorstand: *H. Yamashita*)

(TAFELN X-XI)

(Eingegangen am 10. Januar 1943)

Die radiologische Behandlung der Krebse wurde früher nur als palliative Massnahme der inoperablen Fälle gedacht. Nachdem die radiologische Behandlung an inoperablen Fällen bewiesen hat, dass durch geeignetes strahlentherapeutisches Vorgehen noch in einem Teil der Fälle der Tumor zum Verschwinden gebracht werden kann, gelingt es heutzutage der Radiotherapie, bei den sogenannten operablen Fällen für gewisse Lokalisationen einen Erfolg zu erzielen, die durch ihre Häufigkeit den chirurgisch behandelten Fällen sehr oft überlegen sind. Die Radiumtherapie des Zungenkrebses ist eins der besten Beispiele dafür. Die Heilungsziffer der Radiumbehandlung ist um zweimal höher als die der Operation, wie in Tabelle 1-2 gezeigt ist. Die vorliegende Arbeit will die eigenen Erfahrungen in der Anwendung der Strahlentherapie an den Zungenkrebsen statistisch mitteilen.

Tabelle 1. Strahlenbehandlung der operablen Zungenkrebsen.
Resultate nach Ablauf von wenigstens 3 Jahren.

| Autoren | Behandelte Fälle | Geheilte |
|--------------------------------|------------------|----------|
| <i>Quick</i> (1930) | 148 | 41% |
| <i>Berven</i> (1932) | 60 | 64% |
| <i>Roux-Berger</i> (1933) | 47 | 44% |
| <i>Perussia</i> (1934) | 10 | 50% |
| <i>Pfahler, Vastine</i> (1934) | 97 | 37% |
| <i>Petroff</i> (1937) | 22 | 77% |
| <i>Chance</i> (1939) | 32 | 25% |
| <i>Maier</i> (1939) | 73 | 43% |
| <i>Yamakawa</i> (1939) | 20 | 45% |
| <i>Martin</i> (1940) | 141 | 57% |
| <i>Yamashita</i> (1943) | 47 | 64% |
| Total | 677 | 49% |

Tabelle 2. Chirurgische Behandlung der operablen Zungenkrebs.
Resultate nach Ablauf von wenigstens 3 Jahren.

| Autoren | Behandelte Fälle | Geheilte |
|---------------------------------|------------------|----------|
| <i>Butlin</i> (1909) | 199 | 20% |
| <i>Judd, New</i> (1923) | 118 | 38% |
| <i>Tatibana</i> (1926)* | 55 | 20% |
| <i>Hägström</i> (1927) | 22 | 41% |
| <i>Schönbauer Kautek</i> (1931) | 127 | 17% |
| <i>Fraser</i> (1932) | 42 | 35% |
| <i>Rieder</i> (1932) | 82 | 20% |
| <i>Kaneda</i> (1933)* | 24 | 17% |
| <i>Taylor</i> (1934) | 22 | 36% |
| <i>Patterson</i> (1934) | 28 | 25% |
| <i>Yada</i> (1934) | 26 | 27% |
| Total | 745 | 25% |

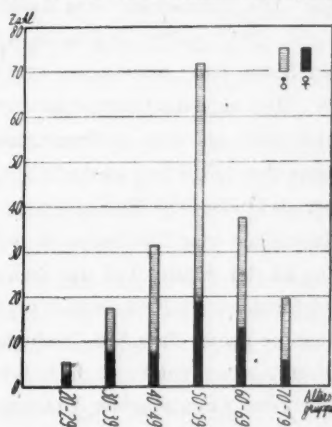
*zeigt 2 jährige Heilungsziffer

Allgemeine Bemerkungen

Seit der Gründung unseres Hospitals, d. h. seit Mai 1934 bis Ende Dezember 1941 kamen in unserer Strahlenabteilung 194 Fälle von Zungenkrebs zur Beobachtung. Davon waren 135 männlichen und nur 59 weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter unserer Patienten beträgt beim Behandlungsbeginn 54.7 ± 1.0 Jahre. Der jüngste Patient war 25 Jahre alt, der älteste 83 Jahre. Die Alterverteilung ist nach 10 Jahresgruppen in Bild 1 graphisch dargestellt. Die grösste Häufigkeit kommt in der Altersperiode zwischen 50 und 59 Jahren vor, sowohl bei männlichem als auch bei weiblichem Geschlechte.

Die mittlere Anamnesendauer beträgt 4.2 Monate. Nur in 53 Fällen wird die Anamnese angegeben, die über 6 Monate dauert, und die längste Anamnese beträgt 2 Jahre. Man nimmt im allgemeinen an, dass bei längerer Anamnese der Tumor langsam wächst. Dies mag wohl in einer Reihe von Fällen zu-

Bild 1. Altergruppierung der Zungenkrebskranken beim Behandlungsbeginn.



treffen. Die Ausdehnung des Tumors ist aber bei diesen 53 Fällen durchschnittlich grösser als bei den anderen mit kürzerer Anamnese behandelten Patienten, wie man in Tabelle 3 sieht.

Tabelle 3. Anamnesendauer und Stadium.

| Anamnesendauer \ Stadium | Stadium I | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Total |
|--------------------------|-----------|------------|-------------|------------|------------|
| unter 3 Monate | 21 (54%) | 28 (41%) | 6 (18%) | 5 (16%) | 60 (35%) |
| 3 - 6 Monate | 12 (31%) | 25 (36%) | 12 (36%) | 11 (34%) | 60 (35%) |
| über 6 Monate | 6 (15%) | 16 (23%) | 15 (46%) | 16 (50%) | 53 (30%) |
| Total | 39 (100%) | 69 (100%) | 33 (100%) | 32 (100%) | 173 (100%) |

Das Stadium bezeichnet die Einteilung nach Roux-Berger.

Tabelle 4. Anamnesendauer und 3 jährige Heilungsziffer.

| Anamnesendauer | Es leben mindestens 3 Jahre | | | | |
|----------------|-----------------------------|----------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|
| | Stadium I | Stadium II | Stadium III | Stadium IV | Total |
| unter 3 Monate | 9 auf 12 (75%) | 7 auf 22 (32%) | 2 auf 5 (40%) | 1 auf 4 (25%) | 19 auf 43 (44±8%) |
| 3 - 6 Monate | 5 auf 6 (83%) | 4 auf 13 (31%) | 2 auf 11 (18%) | 0 auf 10 (0%) | 11 auf 40 (28±7%) |
| über 6 Monate | 5 auf 5 (100%) | 3 auf 10 (30%) | 1 auf 10 (10%) | 1 auf 11 (9%) | 10 auf 36 (28±8%) |
| Total | 19 auf 23 (83±9%) | 14 auf 45 (31±7%) | 5 auf 26 (19±8%) | 2 auf 25 (8±5%) | 40 auf 119 (34±4%) |

Das Stadium bezeichnet die Einteilung nach Roux-Berger.

Beachtenswert ist, dass kariöse Zähne bei 48 Fällen=36% anamnestisch als lokaler Reiz bestimmt wurden und ungeeignete Prothese bei 33 Fällen=26%. Die Wassermannsche Reaktion des Blutes ist von den 76 Fällen nur 16 mal=20% positiv, so dass es unsicher scheint, dass der Zungenkrebs auf dem Boden einer chronischen syphilitischen Entzündung entstehe. Von den 128 Fällen kann die Leukoplakie nur 20 mal (16%) festgestellt werden, welche gewöhnlich als zum präkarzinomatösen Stadium gehörig angesehen wird. Unter den 145 Fällen waren 78 Alkoholiker und 94 Tabakraucher. Es scheint aber als ätiologische Momente nicht wahrscheinlich, weil unter den Gesunden Alkoholiker oder Raucher auch wohl in grosser Anzahl vorhanden sind.

Ist der grösste Teil der Zunge sichtbar und tastbar, so kann man Tumor und Geschwür im Frühstadium relativ leicht bemerken. Um die Differentialdiagnose gegen einfaches Geschwür, Tuberkulose, luetische Induration u. a. sicherzustellen, muss man die histologische Untersuchung frühzeitig ausführen, neben der diagnostischen Untersuchung von Körpern, Blut, Sputa u. s. w..

Subjektiv sind Berührungsschmerzen gegen salzige, saure und heiße Nahrung das häufigste Symptom. Als weitere Symptome werden maulvolle Schleimabsonderung, Sprachstörung, Schluckbeschwerde, Blutung, Fotor ex ore und Neuralgie beobachtet.

In allen Fällen wird die Histologie durch die Probeexzision sichergestellt, doch fehlt die sichere Diagnose in 28 Fällen dadurch, dass die Methode der Exzision oder die Richtung des Schnittes misslingt und infolge der Bestrahlung die Reexzision nicht mehr ausführbar ist. Diese Fälle wurden aber durch das klinische Bild und den weiteren Verlauf als maligne Tumoren sichergestellt. Von den 155 Fällen, bei denen wir genauere Angaben über die Histologie besitzen, handelt es sich 133 mal = 92% um Plattenepithelkrebs, 2 mal um Adenokarzinom, 2 mal um Transitional Cell Carcinoma, 1 mal um Sarkom und die anderen 7 mal wird als Diagnose Krebs ohne nähere Spezifizierung erkannt.

Die Behandlungsmethoden

Die Behandlung der Zungenkrebse wird auf zweierlei Weise ausgeführt, nämlich die der Primärtumoren und der Metastasen.

I. Behandlungsmethoden des Primärtumors

Zur Behandlung des Primärtumors werden verschiedene Methoden durch Variation des Modus versucht.

A) Radiumpunktur: Die Radiumpunktur mit stark gefilterten Radiumnadeln wurde hauptsächlich verwendet. Die Nadeln von 1.5 cm aktiver Länge, die 1 mg Radiumelement enthalten und durch 0.5 mm Platin gefiltert sind, werden in Abständen von je 1 cm parallel in das Gewebe eingeführt, um eine Überdosierung in der Tiefe zu vermeiden und eine möglichst homogene Durchstrahlung zu gewährleisten. Die Spickung wird unter Lokalanästhesie vorgenommen. In der Regel dauert die Bestrahlung 7–10 Tage lang. In gleicher Weise können auch Radonsamen implantiert werden, die bei Zungenbasistumoren weit erfolgreicher sind. Es sind dies emanationshaltige Goldkapillaren von 0.3 mm Filterdicke mit einer Ladung von 1–2 mc, die mittels eines Troikart in die Tumoren implantiert werden und dauernd im Gewebe bleiben. In irgendeiner Lokalisation können die Radonsamen einfach versenkt werden, aber haben den Nachteil, unerkennbar aus dem Gewebe abzufallen.

B) Die Telecurietherapie: Für Telecurietherapie verwenden wir 2500 mg Radium, die unter einer Vorfilterung, die 2 mm Blei-äquivalent ist, aus 6 cm auf die Hautstellen einwirken. Dieses Hauptindikationsgebiet stellt die Be-

handlung der Zungenbasisgegenden dar. Die Radiumdosen betragen nach der Bestimmung von Dr. M. Miwa 227r/Stunde und bei 2 stündiger Bestrahlung täglich wird in 40 Stunden eine leichte epidermizide Dosis erreicht.

C) **Röntgenbestrahlung**: Eine beschränkte Anzahl von Zungenkrebsen wurde mit Röntgenbestrahlung behandelt, weil der Zungenkrebs sich für die Röntgenbestrahlung gar nicht eignet. Man kann wohl mittels der protrahiert-fraktionierten Bestrahlung in vielen Fällen einen wesentlichen Tumorschwund erzielen, ein vollständiges Verschwinden stellt aber eine grosse Ausnahme dar. Unsere Bestrahlungsbedingungen sind 170 KV, 3 mA, 0.5 mm Cu + 1.0 mm Al Filter, etwa 0.87 mm Cu Halbwertschicht, auf eine Feldgrösse von 8×10 cm in einem Fokushautabstand von 50 cm. Jeden Tag wird 250–280r in einer Sitzung gegeben und im Laufe von 4–6 Wochen wird die Gesamtdosis 4000–5000r verabreicht.

In neuerer Zeit wurde die Nahbestrahlung der Röntgenstrahlen auch für Zungenkrebs verwendet, welche aber nur bei beschränkten Fällen geeignet ist. Für die Nahbestrahlung haben wir noch keine Erfahrung gesammelt.

D) **Operation**: Wenn das Karzinom auf einen kleinen Bezirk beschränkt ist, kann man relativ leicht ohne wesentliche Verstümmung bei Gesunden extirpieren. Da die Radiumbehandlung der Operation in der Behandlungsbreite und der Heilungsziffer weit überlegen ist, führten wir die Operation nur dann aus, wenn das Karzinom nach der Radiumbehandlung rezidiert hat.

II. Behandlung der Lymphdrüsenmetastasen

Die Lymphdrüsenmetastasen des Zungenkrebses werden in die folgenden drei Gruppen eingeteilt: 1) inoperable, 2) operable und 3) negativ palpatorische Lymphdrüsen.

A) **Inoperable Lymphdrüsen**: Wenn die Drüsen beim Behandlungsbeginn schon inoperabel sind, dann werden die tumorbefallenen Gebiete mit Röntgen oder Telecurie bestrahlt. Es gelingt unter Umständen durch geeignete Bestrahlung, inoperable oder an der Grenze der Operabilität stehende Drüsenmetastasen in ein operables Stadium überzuführen. In diesen Fällen können auch Radiumnadeln und Radonsamen implantiert werden, doch bietet dies bedeutend grössere Schwierigkeiten, um ein vollständiges Verschwinden zu erzielen.

B) **Operable Lymphdrüsen**: Die freibeweglichen operablen Lymphdrüsen werden nach der chirurgischen oder radiologischen Methode behandelt. Mit

Recht wird von verschiedenen Autoren hervorgehoben, dass heute die radikale Ausräumung der Regionärlymphdrüsen im Block mit den Submaxillarspeicheldrüsen und dem Fettgewebe die Methode der Wahl bildet. Dabei muss man öfters die Vena jugularis und einen Teil des Musculus sternocleidomastoideus opfern, um die tiefen Halsdrüsen ausgiebig zu entfernen.

Es entsteht nun die Frage, ob die Ausräumung gleichzeitig mit der Behandlung des Primärtumors oder anschliessend an ihn vorgenommen werden soll. Das gleichzeitige Vorgehen hat den Vorzug, dass die Behandlungsdauer abgekürzt wird, doch besteht die Möglichkeit einer Infektion und einer Dissemination des Krebses in dem Ausräumungsgebiet und zwar wird die Operation nutzlos, wenn die Behandlung des Primärtumors misslingt. Die operative Entfernung der Drüsen wird daher fast ausschliesslich an den meisten Kliniken 4-6 Wochen nach Behandlung des Primärtumors ausgeführt.

Zweifellos notwendig ist die bilaterale Ausräumung dann, wenn der Tumor die Mittellinie überschritten hat oder die Metastasen schon doppelseitig vorhanden sind. Weil eine doppelseitige Metastasenbildung bei Zungenkrebs im allgemeinen die Aussicht auf Heilung durch irgendeine Methode praktisch auf Null herabsetzt, muss man sich mit der Ausräumung der hauptsächlich ausgedehnten Seite begnügen. Wir nahmen nur auf der Seite der manifesten Metastasen die totale Ausräumung vor, und gingen auf der anderen Seite exspektativ vor unter Beobachtung des weiteren Verlaufes. Die allgemeine Annahme besteht, dass das Resultat der Ausräumung durch die Nachbestrahlung verbessert werden kann.

C) Negativer Drüsenbefund: Zunächst ist die Frage zu beantworten, wie man sich bei negativ palpatorischem Drüsenbefund zu verhalten hat. Da der Zungenkrebs sehr häufig metastasiert, wird die prophylaktische Ausräumung von mehreren Autoren durchgeführt und sie berichten über ganz hervorragende Resultate. Wie in Tabelle 5 gezeigt ist, wird bei negativem Drüsenbefund eine 3 Jahressymptombefreiheit von 32-74% erreicht, bei positivem Befund bleiben immer noch 4-27%. Wenn man dagegen exspektativ vorgeht, ist 67% der Fälle mit negativem Drüsenbefund auch 3 Jahre später in der Drüsenregion symptomfrei geblieben (Siehe Tabelle 14). Aus diesem Grund halten wir bei negativem Drüsenbefund die prophylaktische Ausräumung für nicht erforderlich. Wir sind noch der Ansicht, dass man prophylaktisch die Drüsenregionen nicht bestrahlen soll.

Tabelle 5. Drüsenbefund bei Behandlungsbeginn und Ausgang der Zungenkrebs.

Resultate nach Ablauf von wenigstens 3 Jahren.

| Autoren | Negativ. Drüsenbefund | | Positiv. Drüsenbefund | |
|------------------|-----------------------|----------|-----------------------|----------|
| | Zahl der Fälle | Geheilte | Zahl der Fälle | Geheilte |
| Judd, New (1923) | 47 | 38% | 47 | 10% |
| Häggstrom (1927) | — | 41% | — | 13% |
| Quick (1930) | 189 | 34% | 161 | 4% |
| Fischel (1934) | 27 | 33% | 64 | 14% |
| Taylor (1934) | 15 | 53% | 19 | 21% |
| Perussia (1935) | — | 40% | — | 10% |
| Morrow (1937) | 37 | 32% | 26 | 10% |
| Yamakawa (1940) | 38 | 74% | 65 | 8% |
| Martin (1940) | 320 | 34% | 210 | 8% |
| Yamashita (1943) | 49 | 67% | 98 | 27% |

Resultate unserer Behandlungen

I. Behandlungserfolge des Primärtumors

Von den 194 Fällen sind 12 verschollen. In Tabelle 6 sind sämtliche zur Beobachtung gelangten Fälle nach der Behandlungsart geordnet zu-

Tabelle 6. Überlebensdauer und Behandlungsmethoden

| Behandlungsmethode | Primär- heilung | Es leben mindestens | | |
|---|------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Interstitielle Bestrahlung (Radiumnadel oder Radonsamen) | 97 auf 147 (66±4%) | 85 auf 147 (58±4%) | 37 auf 97 (38±5%) | 12 auf 58 (21±6%) |
| Äussere Bestrahlung (Telecurie oder Röntgen) | 3 auf 26 (16±7%) | 6 auf 26 (23±8%) | 3 auf 18 (17±9%) | 0 auf 13 (0%) |
| Ohne Behandlung | 0 auf 9 (0%) | 1 auf 9 (11±10%) | 0 auf 7 (0%) | 0 auf 4 (0%) |
| Total | 100 auf 182 (55±4%) | 92 auf 182 (51±4%) | 40 auf 112 (32±5%) | 12 auf 75 (16±4%) |

Die eingeklammerten Zahlen bezeichnen die Prozente.

sammengestellt. Von den 182 Fällen wurden 147 mal mit interstitieller Radiumbestrahlung behandelt und ergaben hervorragende Resultate. Der folgende Bericht will daher ausschliesslich die Erfahrung über die mit der Spickmethode behandelten Zungentumoren mitteilen.

A) Stadium: Nach der Ausdehnung des Primärtumors ist eine Einteilung viel diskutiert worden (Roux-Berger, Epstein, Petroff, Zuppinger,

Yamakawa, Martin u. a.). Für die Praxis erschien uns immer am zweckmässigsten die Einteilung von *Roux-Berger*:

Stadium I. Der Tumor überschreitet selbst in seiner grössten Dimension nicht 2 cm.

Stadium II. Der Tumor bleibt auf eine Hälfte der Zunge beschränkt, dehnt sich aber in seiner grössten Dimension über mehr als 2 cm aus.

Stadium III. Der Tumor hat mehr als die Hälfte der Zunge ergriffen.

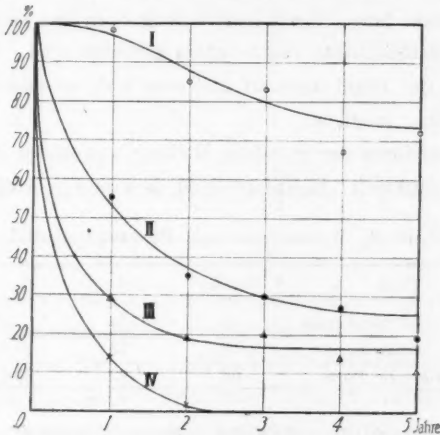
Stadium IV. Der Tumor hat fast auf die ganze Zunge und das benachbarte Gewebe übergegriffen.

Die Untersuchung hinsichtlich der Abhängigkeit des Behandlungseffektes vom Stadium für unsere Fälle ergibt das in Tabelle 7 und Bild 2

Tabelle 7. Stadium und Behandlungseffekt.

| Klassifikation | Primäre Heilung | Es leben mindestens | | | | |
|----------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre | 4 Jahre | 5 Jahre |
| Stadium I | 38 auf 39 (98±2%) | 37 auf 39 (98±2%) | 22 auf 26 (85±7%) | 19 auf 23 (83±8%) | 10 auf 15 (67±13%) | 5 auf 7 (72±17%) |
| Stadium II | 50 auf 69 (73±5%) | 38 auf 69 (55±6%) | 19 auf 53 (36±7%) | 13 auf 43 (30±7%) | 10 auf 37 (27±8%) | 5 auf 27 (19±8%) |
| Stadium III | 9 auf 32 (28±8%) | 9 auf 32 (28±8%) | 5 auf 27 (19±8%) | 5 auf 25 (20±8%) | 3 auf 22 (14±7%) | 2 auf 18 (11±10%) |
| Stadium IV | 0 auf 7 (0%) | 1 auf 7 (14±13%) | 0 auf 6 (0%) | 0 auf 6 (0%) | 0 auf 6 (0%) | 0 auf 6 (0%) |
| Total | 97 auf 147 (66±4%) | 85 auf 147 (58±4%) | 46 auf 112 (42±5%) | 37 auf 97 (38±5%) | 23 auf 80 (29±6%) | 12 auf 58 (21±6%) |

Bild 2. Überlebensdauer in Bezug auf das Tumorstadium



zusammengestellte Resultat. Daraus lässt sich selbstverständlich bestätigen, dass je kleiner der Tumor, desto besser der Erfolg ist. Es muss bei der Übersicht dieser Zahlen noch berücksichtigt werden, dass ein Teil der Fälle vom Stadium II und III, welche als inoperable angesehen waren, durch die Radiumbehandlung auch zur Ausheilung gebracht werden konnte.

B) Ausbreitungsart: Das klinische Bild der Zungenkrebse ist ein sehr wechselndes und von verschiedenen Autoren mannigfaltig eingeteilt worden. Vom klinischen Standpunkte aus unterscheiden wir bezüglich der Ausbreitungsart folgende drei Formen: (1) tumorbildende, (2) ulzerierende und (3) infiltrierende Form. Treffen wir auch öfters auf die Gemischform, so rechnen wir sie zur überwiegenden Form.

1. Tumorbildende Form. Die Krebse haben mehr die Tendenz, sich nach aussen auszubreiten. Dadurch, dass sie mehr oder weniger schmalbasig aufsitzen und sich scharf gegen die Umgebung begrenzen, bieten sie eine ausgesprochene Blumenkohl- oder Pilzform. Ihre Oberfläche ist im allgemeinen feinhöckerig bis zottig.

2. Ulzerierende Form. Die Krebse werden zuerst als ein kleines Geschwür bemerkt. Sie bleiben meist durch einen wallartig aufgeworfenen derben Rand relativ gut gegen die Umgebung begrenzt. Entsprechend diesem Wachstum stellen sie insuläre, durch sekundäre Ulzeration mehr oder weniger ausgesprochene schüsselförmige oder oft kraterförmige Gebilde dar, die meist mit schmutzigem Belag bedeckt sind.

3. Infiltrierende Form. Charakteristisch für diese Form ist die Tendenz, sich nach innen auszubreiten. Die Krebse bilden eine mehr oder weniger beträchtliche Strecke lange, flache Auftreibung oder eine Einziehung, wobei die bedeckenden Schleimhäute relativ intakt geblieben sind. Die Grenze der Infiltration ist in der Regel unscharf und eine makroskopische Bestimmung der Grenze ist kaum möglich.

Über die Beziehung der primären Heilung von dieser Ausdehnungsart gibt die Tabelle 8 Auskunft. Es ist auffallend, dass die tumorbildende Form die

Tabelle 8. Tumorform und Behandlungseffekt.

| Form | Gesamt | Geheilt | Prozent |
|---------------------|--------|---------|---------|
| Tumorbildende Form | 23 | 23 | 100% |
| Ulzerierende Form | 58 | 52 | 90±4% |
| Infiltrierende Form | 66 | 22 | 33±6% |

beste Prognose gibt und die infiltrierende Form die schlechteste. In Tabelle

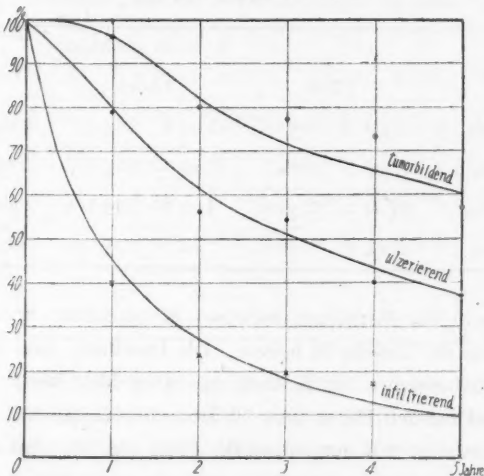
9 und Bild 3 ist die Überlebensdauer bei den Tumoren des Stadium I und II für die klinischen Formen getrennt dargestellt. Es zeigt sich ebenso, wie sehr die Radiumbehandlung von der Form des Tumors abhängt.

Tabelle 9. Form und Überlebensdauer bei den Tumoren des Stadium I und II.

| Form | Primäre Heilung | Es leben mindestens | | | | |
|---------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| | | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre | 4 Jahre | 5 Jahre |
| Tumorbildende Form | 23 auf 23 (100%) | 22 auf 23 (96±4%) | 16 auf 20 (80±9%) | 13 auf 17 (77±12%) | 8 auf 11 (73±15%) | 4 auf 7 (57±19%) |
| Ulzerierende Form | 48 auf 50 (96±3%) | 39 auf 50 (78±6%) | 18 auf 32 (56±9%) | 15 auf 27 (54±10%) | 9 auf 22 (40±11%) | 6 auf 16 (37±12%) |
| Infiltrierende Form | 20 auf 35 (57±9%) | 14 auf 35 (40±9%) | 6 auf 26 (23±9%) | 4 auf 21 (19±9%) | 3 auf 18 (17±10%) | 0 auf 10 (0%) |
| Total | 91 auf 108 (84±4%) | 75 auf 108 (69±5%) | 40 auf 78 (51±6%) | 32 auf 65 (49±6%) | 20 auf 51 (39±7%) | 10 auf 33 (30±8%) |

Die eingeklammerten Zahlen bezeichnen die Prozente

Bild 3. Überlebensdauer bei den Tumoren des Stadium I und II in Bezug auf die Tumorform.



C) Lokalisation: Die Lokalisation des Krebses ist ausschlaggebend für den Bestrahlungserfolg. Tabelle 10 zeigt die Verteilung des Gesamtmaterials auf die Lokalisation. Bei der Lokalisation des Tumors am Zungenrücken sind die Erfolge am besten. Wesentlich schlechter sind die Bestrahlungserfolge der Zungenwurzeltumoren. Betrachtet man die Tumoren des Zungen-

randes geteilt auf die drei Abschnitte, so erzielte man die höchste Heilungsziffer beim hinteren Drittel (Tabelle 10 und 11).

Tabelle 10. Lokalisation und Heilungsziffer des Primärtumors.

| Lokalisation | | Primäre Heilung | Es leben mindestens | | | | |
|-------------------------|-----------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|
| | | | 1 Jahr | 2 Jahre | 3 Jahre | 4 Jahre | 5 Jahre |
| Zungenrückten | | 6 auf 7 (86±13%) | 7 auf 7 (100%) | 5 auf 6 (83±13%) | 5 auf 6 (83±13%) | 3 auf 4 (75±22%) | 2 auf 3 (67±28%) |
| Zungenrand | Vord. 1/3 | 6 auf 10 (60±17%) | 3 auf 10 (30±14%) | 2 auf 7 (29±15%) | 2 auf 6 (33±18%) | 1 auf 5 (20±18%) | 0 auf 4 (0%) |
| | Mitt. 1/3 | 34 auf 51 (67±7%) | 31 auf 51 (61±7%) | 9 auf 34 (27±8%) | 7 auf 32 (22±8%) | 5 auf 28 (18±8%) | 2 auf 19 (11±7%) |
| | Hint. 1/3 | 45 auf 59 (76±7%) | 38 auf 59 (64±6%) | 25 auf 46 (54±8%) | 19 auf 34 (56±9%) | 12 auf 27 (45±10%) | 7 auf 17 (41±12%) |
| | Total | 85 auf 120 (71±4%) | 72 auf 120 (60±4%) | 36 auf 87 (42±5%) | 28 auf 72 (39±6%) | 18 auf 60 (30±6%) | 9 auf 40 (23±7%) |
| Untere Fläche der Zunge | | 5 auf 9 (56±16%) | 3 auf 9 (33±16%) | 3 auf 9 (33±16%) | 3 auf 9 (33±16%) | 2 auf 7 (29±18%) | 1 auf 6 (17±15%) |
| Zungenwurzel | | 2 auf 5 (40±22%) | 2 auf 5 (40±22%) | 1 auf 4 (25±22%) | 1 auf 4 (25±22%) | 0 auf 3 (0%) | 0 auf 3 (0%) |

Tabelle 11. Heilungsziffer der Tumoren aus mittlerem und hinterem Abschnitt des Zungenrandes.

| Klassifikation | | Es leben mindestens | | |
|----------------|---------------|---------------------|-------------------|------------------|
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Stadium I | Mittleres 1/3 | 12 auf 13 (92±8%) | 2 auf 4 (50±8%) | 0 auf 1 (0%) |
| | Hinteres 1/3 | 17 auf 17 (100%) | 11 auf 12 (92±8%) | 3 auf 4 (75±22%) |
| Stadium II | Mittleres 1/3 | 20 auf 28 (71±9%) | 4 auf 14 (29±13%) | 1 auf 8 (13±12%) |
| | Hinteres 1/3 | 19 auf 23 (87±8%) | 7 auf 14 (50±14%) | 4 auf 9 (44±17%) |

D) Alter : Die Beziehung zwischen Krankenalter und Behandlungseffekt geht aus der Tabelle 12 hervor. Die Resultate, dass bei den Fällen bis zum 50. Lebensjahre der Behandlungserfolg desto besser war je jünger das Alter, und bei den Fällen über 50 Jahre der Erfolg fast stationär blieb, sind ganz umgekehrt mit denjenigen der Fälle von Brustdrüsenkrebsen u.a..

II. Behandlungserfolge der Lymphdrüsenmetastasen

Wie schon erwähnt, ist die Heilungsziffer des Primärtumors sehr hoch, aber die Dauerheilung ist geringer. Dafür bietet die Behandlung der regionalen Lymphdrüsenmetastasen ausschlaggebende Momente.

A) Häufigkeit der Metastasen in den Lymphdrüsen : Der Sitz der Metastasen, die klinisch nachgewiesen werden konnten, wurde 89 mal in der Sub-

maxillargegend, 25 mal in der Halsgegend, 11 mal in der Submentalgegend und 14 mal in anderer Seite gefunden, wie in Tabelle 13 gezeigt ist. Die

Tabelle 12. Alter und Überlebensdauer.

| Altersjahre | Es leben mindestens | | |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| unter 39 | 16 auf 20 ($80 \pm 7\%$) | 11 auf 15 ($72 \pm 7\%$) | 6 auf 8 ($69 \pm 8\%$) |
| 40 - 49 | 14 auf 25 ($56 \pm 10\%$) | 8 auf 25 ($32 \pm 9\%$) | 3 auf 7 ($43 \pm 19\%$) |
| 50 - 59 | 33 auf 57 ($58 \pm 7\%$) | 11 auf 37 ($30 \pm 8\%$) | 3 auf 23 ($13 \pm 7\%$) |
| 60 und mehr | 25 auf 45 ($55 \pm 11\%$) | 11 auf 35 ($31 \pm 12\%$) | 3 auf 23 ($13 \pm 11\%$) |
| Total | 86 auf 147 ($58 \pm 4\%$) | 37 auf 99 ($37 \pm 5\%$) | 12 auf 61 ($20 \pm 5\%$) |

Die eingeklammerten Zahlen bezeichnen die Prozente.

Tabelle 13. Häufigkeit der Lymphdrüsenmetastasen bei Behandlungsbeginn.

| Lokalisation | Gesamte Zahl der Fälle | Drüsenbefund | | Erkrankte Seite | | | Andere Seite |
|-----------------------|------------------------|--------------|---------|-----------------|---------------|-----------|--------------|
| | | Negativ | Positiv | Subment. Drüse | Submax. Drüse | Halsdrüse | |
| Zungenrücken | 7 | 5(71%) | 2(29%) | 0(0%) | 2(29%) | 1(14%) | 0(0%) |
| Zungenrand | Vorderes 1/3 | 10 | 2(20%) | 8(80%) | 3(30%) | 6(60%) | 2(20%) |
| | Mittleres 1/3 | 51 | 16(31%) | 35(68%) | 3(6%) | 33(65%) | 8(16%) |
| | Hinteres 1/3 | 59 | 22(32%) | 37(63%) | 0(0%) | 35(59%) | 10(17%) |
| | Ganzen | 7 | 0(0%) | 7(100%) | 2(29%) | 7(100%) | 3(43%) |
| Unterfläche der Zunge | 9 | 3(33%) | 6(67%) | 3(33%) | 3(33%) | 0(0%) | 2(22%) |
| Zungenwurzel | 4 | 1(25%) | 3(75%) | 0(0%) | 3(75%) | 1(25%) | 1(25%) |
| Total | 147 | 49(33%) | 98(67%) | 11(7%) | 89(61%) | 25(17%) | 14(10%) |

Häufigkeit der Metastasenbildung steht auch in Zusammenhang mit der Lokalisation des Primärtumors. Bei den von vorderem Rand oder Unterfläche der Zunge ausgegangenen Fällen finden wir die Metastasen auffallend häufig und am breitesten. Es hat gleichzeitig eine grosse Bedeutung für die Prognose, die bei diesen Fällen ausgesprochen schlecht war. Demgegenüber war die Prognose der Zungenrückentumoren sehr gut, wo die Metastasen am wenigsten bemerkt wurden.

B) Ausgang der Lymphdrüsenmetastasen : In der Tabelle 5 ist der Behandlungseffekt nach dem Drüsenbefund beim Behandlungsbeginn gegliedert.

Bei 49 Fällen, welche bei Behandlungsbeginn keine palpatorischen Drüsen aufwiesen, wurde eine 3 Jahresziffer von 67% erreicht, während bei anderen 98 Fällen mit vergrösserten Drüsen immer noch 27% verblieben. Was die Drüsenbefunde anbetrifft, sind die Resultate weitgehend in Tabelle 14 zu-

Tabelle 14. Behandlungseffekt der Lymphdrüsenmetastasen.

| Drüsenbefund | | Es leben mindestens | | |
|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | | 1 Jahr | 3 Jahre | 5 Jahre |
| Negativ bei Behandlungsbeginn | Total | 40 auf 49 ($82 \pm 6\%$) | 18 auf 27 ($67 \pm 9\%$) | 5 auf 11 ($46 \pm 15\%$) |
| | Schliesslich negativ | 27 auf 28 ($96 \pm 3\%$) | 17 auf 18 ($94 \pm 6\%$) | 5 auf 6 ($84 \pm 10\%$) |
| | Operabel (Tritt später auf) | 6 auf 11 ($55 \pm 15\%$) | 1 auf 4 ($25 \pm 22\%$) | 0 auf 2 (0%) |
| | Inoperabel (Tritt später auf) | 7 auf 10 ($70 \pm 16\%$) | 0 auf 5 (0%) | 0 auf 3 (0%) |
| Positiv bei Behandlungsbeginn | Total | 45 auf 98 ($46 \pm 5\%$) | 19 auf 70 ($27 \pm 5\%$) | 7 auf 47 ($15 \pm 5\%$) |
| | Operabel | 38 auf 66 ($58 \pm 6\%$) | 19 auf 42 ($45 \pm 8\%$) | 7 auf 23 ($30 \pm 10\%$) |
| | Inoperabel | 7 auf 32 ($22 \pm 8\%$) | 0 auf 29 (0%) | 0 auf 24 (0%) |

sammengestellt. Wir führten die radikale Drüsenausräumung bei 64 Fällen mit operablen Drüsenmetastasen aus und gewannen eine 3 Jahresziffer von 48%. Von 31 Fällen, bei denen inoperable Drüsen aufgewiesen wurden, blieb kein Fall geheilt. Unter den 46 Fällen, bei denen sich keine palpatorischen Metastasen bei Behandlungsbeginn bemerkbar machten und exspektativ vorgegangen war, wurden schliesslich 28 mal keine Lymphdrüsenmetastase beobachtet. Bei diesen Fällen waren die Resultate natürlich äusserst überlegen. Von den übrigen 21 Fällen wurden später die Drüsenmetastasen gefunden. Davon waren 11 mal operable und eine systematische Exstirpation der Lymphdrüsen wurde vorgenommen. Von 10 Fällen, wo nach der Behandlung des Primärtumors inoperable Lymphdrüsen in Erscheinung getreten waren, konnte 5 mal der Primärherd nicht zum Verschwinden gebracht werden. Die übrigen 5 Fälle kamen bei der nächsten Untersuchung schon mit inoperablen Metastasen zur Beobachtung, trotzdem der Primärtumor verschwunden ist. Es stützt sich doch die Behauptung auf die Tatsache, dass die Patienten nach der Behandlung des Primärtumors für längere Zeit nicht mehr in unsere Klinik kamen. Dabei handelt es sich mehr um die regelmässige Durchführung der Nachkontrolle als um die prophylaktische Ausräumung.

Zusammenfassung

1) Es wird über die 194 in den Jahren 1934–1941 behandelten Zungenkrebsse berichtet.

2) Davon waren 147 Fälle mit interstitieller Radiumbestrahlung behandelt. Es leben mindestens 1 Jahr $58 \pm 4\%$, 3 Jahre $38 \pm 5\%$ und 5 Jahre $21 \pm 6\%$.

3) Die Untersuchung der Abhängigkeit des Behandlungseffektes vom Tumorstadium zeigt, dass von 23 Fällen des Stadium I 19 mal $= 83 \pm 8\%$, von 43 Fällen des Stadium II 13 mal $= 30 \pm 7\%$, von 25 Fällen des Stadium III 5 mal $= 20 \pm 8\%$ mindestens 3 Jahre lebten, während von Fällen des Stadium IV kein einziger Fall die 3 Jahresperiode überlebt hat.

4) Was die Tumorform anbetrifft, so beträgt die Überlebensdauer nach mindestens 3 Jahren bei tumorbildender Form $77 \pm 12\%$, bei ulzerierender Form $54 \pm 10\%$ und bei infiltrierender Form $19 \pm 9\%$.

5) Die 3 jährige Überlebensdauer beträgt bei Zungenrücken $83 \pm 13\%$, bei Zungenrand $39 \pm 6\%$, bei Unterfläche der Zunge $33 \pm 16\%$ und bei Zungenwurzel $25 \pm 22\%$.

6) Bei den jüngeren Fällen war der Behandlungseffekt in der Regel besser.

7) Von den 147 Fällen lagen 98 mal beim Behandlungsbeginn bereits regionäre Lymphdrüsenmetastasen vor.

8) Bei den operablen Lymphdrüsenmetastasen wurde die Radikalausräumung mit anschliessender Nachbestrahlung durchgeführt und ergibt die 3 jährige Heilungsziffer von $44 \pm 7\%$.

9) Von den 49 Fällen, wo beim Behandlungsbeginn keine palpatorischen Lymphdrüsen nachgewiesen wurden, zeigte sich 28 mal (57%) schliesslich negativer Drüsenbefund, indem exspektativ vorgegangen war. Es leben mindestens 3 Jahre $94 \pm 6\%$.

10) Von den übrigen 21 Fällen, bei denen später Drüsenmetastasen nachgewiesen wurden, waren 11 mal operabel und 10 mal inoperabel.

11) Die interstitielle Radiumbehandlung der Zungenkrebsse weist in ihrer Folge eine weit überlegendere Heilungsziffer auf als die chirurgische Behandlung und zwar bessere funktionelle und kosmetische Resultate. Es ist beachtenswert, dass eine Reihe der inoperablen Fälle durch die Radiumbehandlung zur Ausheilung gebracht werden kann.

Literatur

- 1) Berven, E. G. E., Acta Radiol., 13, 213, (1932). 2) Berven, E. G. E., Am. J. Roent., 28, 332, (1932).
- 3) Berven, E. G. E., Acta Radiol., 18, 16, (1937). 4) Bultin, H. T., Brit. Med. J., 1, 1, (1909).
- 5) Chance, O., Irish. J. Med. Sc., 160, 145, (1939). 6) Duffy, J. J., Am. J. Roent., 39, 747, (1938).
- 7) Duffy, J. J., Surg. Gyn. Obst., 71, 667, (1940). 8) Engelstad, R. B., Acta Radiol., 19, 546, (1938).
- 9) Epstein, A. A., Arch. Kl. Chir., 184, 502, (1936). 10) Fraser, J., Ann. Surg., 96, 488, (1932).
- 11) Fischel, E., Am. J. Surg., 24, 711, (1934). 12) Häggstrom, P., Nord. Chir. Foerenings Foerhandl. (1927).
- 13) Judd, E. S. & G. B. New, Surg. Gyn. Obst., 36, 163, (1923). 14) 金田文平, 日新醫學, 23, 1925, (1933).
- 15) Maier, E., Monatschr. Krebsbekämpf., 7, 209, (1939).
- 16) Martin, H. E., H. Munster & D. Sugarbaker, Arch. Surg., 41, 888, (1940).
- 17) Martin, H. E., C. Quick & G. T. Pack, Am. J. Roent., 25, 490, (1931).
- 18) Morrow, A. S., Ann. Surg., 105, 418, (1937).
- 19) Patterson, N., Lancet, 2, 633, 694, (1934).
- 20) Petroff, N., (Ref.) Am. J. Cancer, 30, 175, (1937).
- 21) Perussia, F., Strahlenther., 54, 1, (1935).
- 22) Pfahler, G. E. & J. H. Vastine, Radiology, 22, 15, (1934).
- 23) Quick, D., Canad. Ned. Ass. J., 23, 774, (1930).
- 24) Quick, D., Am. J. Roent., 33, 677, (1935).
- 25) Rieder, Zbl. Chir., 59, 727, (1932).
- 26) Roux-Berger, J. L., Bull. men. Soc. nat. Chir., 58, 1343, (1932).
- 27) Roux-Berger, J. L. et A. Tailhefer, Radiophys. et Radio-ther., 3, 83, (1933).
- 28) Schinz, H. R. u. A. Zuppinger, Siebzehn Jahre Strahlentherapie der Krebse, 88, (Leipzig) (1937).
- 29) Schönbauer, L., R. Kautek u. R. Friedel, Wien. Med. Woch., 81, 725, (1931).
- 30) Stewart, C. B., Am. J. Roent., 28, 234, (1933).
- 31) 橘亮吉, 福岡醫科大學雜誌, 19, 250, (1926).
- 32) Tayler, G. W., Surg. Gyn. Obst., 58, 914, (1934).
- 33) 山川保城, 治療及處方, 187, 1624, (1935).
- 34) Yamakawa, H., T. Nakamura u. H. Otsuka, Gann, 31, 18, (1937).
- 35) 山川保城, 高橋真雄, 診断と治療臨時増刊, 212, (1939).
- 36) 山川保城, 癌, 34, 259, (1940).
- 37) 矢田勝義, 實地醫家と臨牀, 11, 98, (1934).

抄 録

舌癌のラヂウム治療成績

山下久雄, 日下部明夫, 中村建史

(癌研究会附屬康樂病院放射線科)

(圖版 X—XI)

(昭和18年1月10日受付)

昭和9年5月より昭和16年12月末迄に當科にて診療せる舌癌患者は194例で、其中経過不詳のもの12例、治療を行はざりしもの9例である。147例に對してラヂウム組織内照射を行ひ、手術可能例に於て64±8%, 全例に於て38±5%の3年治癒率を得た。之を文獻と對比して見るに第1-2表の如くで手術の2倍以上の治癒率が得られてゐるのみならず、言語障礙其の他の後遺症狀が少いから舌癌に對してはラヂウム療法が最も優れた療法である。

194例中男子135例, 女子59例で、年齢は第1圖の如く50歳臺に最も多い。發病後來院迄の期間は平均4.2月で、第3表に示すが如く、早期に來院せるもの程腫瘍が

Tafel I. Stadium und Form des Zungenkrebses



Bild 4. Stadium I
Tumorbildende Form



Bild 5. Stadium I
Infiltrierende Form



Bild 6. Stadium I
Ulzerierende Form



Bild 7. Stadium II
Tumorbildende Form



Bild 8. Stadium II
Infiltrierende Form



Bild 9. Stadium II
Ulzerierende Form



Bild 10. Stadium III
Tumorbildende Form



Bild 11. Stadium III
Infiltrierende Form

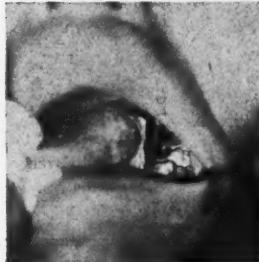


Bild 12. Stadium III
Ulzerierende Form



Bild 13. Stadium IV
Infiltrierende Form



Bild 14. Stadium IV
Ulzerierende Form

Tafel II. Erfolge der Radiumbehandlung



Bild 15. Stadium II
Tumorbildende Form



Bild 16. Derselbe Fall
Tumorschwund nach Radiumbehandlung
Symptomfrei seit 2 Jahren



Bild 17. Stadium III
Infiltrierende Form

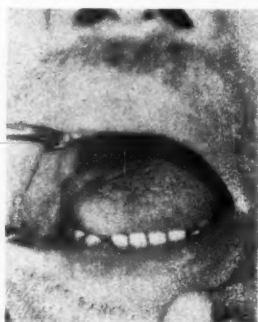


Bild 18. Derselbe Fall
Tumorschwund nach Radiumbehandlung
Symptomfrei seit 1 Jahr



Bild 19. Stadium II
Ulzerierende Form



Bild 20. Derselbe Fall
Tumorschwund nach Radiumbehandlung
Symptomfrei seit 5 Jahren

小さい。組織學的檢索は全例に對して行つたが、不明のものもあり、診斷の確實な145例に就て見るに133例(92%)が扁平上皮癌、2例が腺癌、2例が移行型癌、1例が肉腫で、他の7例は分類不詳の癌であつた。

原發癌に對してはラヂウム組織内照射が最も良好であるので、可及的本法に據つたので主に本法に就いて述べる。舌腫瘍が小さい程治癒率の高いことは當然であるが、*Roux-Berger*の分類に従つて見るに第7表に見らるゝが如くで、相當進行せる第Ⅱ度、第Ⅲ度の所謂手術不可能例に於ても治癒例が得られる(第5圖参照)。

腫瘍の進行型には色々あるが、第4-14圖に示せるが如く、主として腫瘤を形成するの(腫瘤型)、主として潰瘍を形成するもの(潰瘍型)、及び主として深部に向つて浸潤するもの(浸潤型)の3型に分けて觀察して見た。其の結果は第8-9表の通りで、腫瘤型が最も良好で、浸潤型が最も不良であるが、相當浸潤せる場合でも治癒例が得られ、手術より治療範圍の廣いことが明である。

發生部位により分類するに(第10表参照)、舌背の治療成績が最も良好で、以下舌縁、舌下面、舌根の順である。舌縁を更に前中後に分けて觀察するに從來の報告に反し、後縁が寧ろ良好であつた(第11表)。

年齢別に見るに、第12表の如くで、若年者程豫後が良好で、乳癌等と逆の結果が得られた。

舌癌治療の豫後に重大なる關係を有するのは轉移癌の治療である。放射線療法も行はれるが、一般に放射線感受性が少いので主として根本的廓清手術を行ひ、後豫防照射を施すこととした。轉移癌の發生頻度は第13表の如く、相當高率であるが、疑はしい轉移を發見してから手術を行ふことにし、第14表に示す通りの治療成績を得た。即ち來院時手術可能轉移のあつた64例に廓清手術を行つて3年治癒率45±8%を得たが、手術不可能32例中には3年以上生存するものがない。來院時轉移なき49例中28例は終始轉移なく、其の治療成績は勿論非常に良い。他の21例は後に轉移を發生したが、11例は手術可能にて手術し、他の10例は手術不可能であつた。其の中5例は原發癌が治癒しなかつた爲で致し方ないが、残る5例は原發癌が治癒し乍ら、轉位癌の治療時期を失したものであつた。

茲に於て淋巴腺の豫防的廓清の問題が起るが、此の5例は患者が長期間來院しなかつた爲に手術の時期を失したものであつて、必ず定期的に診察すれば未然に防ぐことが出来る。従つて轉移なき場合は豫防的廓清手術を行はず、少くとも3ヶ年間注意して觀察すべきである。

Acceleration of Experimental Liver Cancer by Egg Yolk Feeding*

By

Waro Nakahara and Kazuo Mori

From the Laboratories of the Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo
(Plates XII-XIV)

(Received for Publication, January 22, 1943)

Dietary influences upon the production of liver cancer by certain azo compounds have been extensively investigated of late, and while the inhibition of the cancer production has been demonstrated, including the most striking case due to liver feeding¹⁾, we are aware as yet of no dietary condition in which the opposite or accelerating effect may be obtained.

In connection with our attempts to identify the active liver constituent responsible for the inhibition of liver cancer production, we have been led to test other food materials as possible sources of the same substance. In the course of these investigations we made an interesting discovery that the rats fed with egg yolk produced far more advanced liver cancers than could be expected under otherwise similar experimental conditions and within the same duration. In fact, some of the rats dying even before 150 days of experimental period showed such severe forms of the disease that they could confidently be pronounced as having died of liver cancer.

Experiment

Yolk was separated from boiled hen's egg, sent through a wire mesh and dried in an open pan over boiling water bath. This material was evenly mixed with ground unpolished rice in the proportion of 10 per cent. To this mixture was added and thoroughly mixed olive oil solution of butter yellow (dimethylaminoazobenzol), the amount of the latter being 200 mg per 1 kg of the total food mixture at the beginning of the experiment and gradually

* Aided by a Scientific Research Encouragement Grant from the Department of Education.

1) Nakahara, W., Mori, K., and Fujiwara, T., Gann, Vol. 32, 465, (1938); Vol. 33, 406, (1939). Miller, J. A., Miner, D. L., Rusch, H. P., and Baumann, G. A., Cancer Research, Vol. 1, 699, (1941).

raised to 600 mg per 1 kg, as has been customary in this laboratory.

The experiment was repeated twice, at each time 30 normal albino rats being fed on the above mixture ad libitum.

The results of the two experiments coincided perfectly and may conveniently be tabulated together. The following list is headed by the first rat that died showing liver cancer (the 88th day), and all the rats dying after this date are included. On the 150th day, the experiment was terminated by killing all the rats then surviving.

| Rat No. | Sex | Duration of survival Days | Body weight (g) | | | Amount of butter yellow ingested (mg) | Liver Cancer | Adhesion | Dissemination | Metastasis |
|---------|-----|---------------------------|-----------------|---------|-------|---------------------------------------|--------------|----------|---------------|------------|
| | | | Initial | Maximum | Final | | | | | |
| 1 | ♂ | 88 | 85 | 95 | 90 | 188 | ++ | + | — | — |
| 2 | ♀ | 96 | 80 | 85 | 70 | 284 | + | — | — | — |
| 3 | ♂ | 101 | 70 | 140 | 120 | 350 | ++ | + | — | — |
| 4 | ♂ | 105 | 80 | 110 | 110 | 356 | ++ | — | — | — |
| 5 | ♂ | 106 | 75 | 120 | 70 | 296 | ++ | — | — | — |
| 6 | ♀ | 108 | 70 | 115 | 90 | 320 | ++ | — | — | — |
| 7 | ♀ | 108 | 85 | 135 | 110 | 344 | ++ | + | — | — |
| 8 | ♂ | 123 | 75 | 110 | 95 | 368 | ++ | + | — | — |
| 9 | ♂ | 124 | 80 | 155 | 155 | 404 | + | — | — | — |
| 10 | ♂ | 124 | 80 | 170 | 155 | 440 | ++ | + | — | — |
| 11 | ♂ | 124 | 80 | 190 | 165 | 608 | ++ | + | — | — |
| 12 | ♂ | 124 | 80 | 130 | 100 | 404 | ++ | + | ++ | + |
| 13 | ♂ | 124* | 70 | 180 | 140 | 458 | + | — | — | — |
| 14 | ♂ | 124* | 70 | 130 | 130 | 371 | + | — | — | — |
| 15 | ♂ | 124* | 70 | 160 | 160 | 656 | + | — | — | — |
| 16 | ♀ | 124* | 70 | 130 | 130 | 614 | + | — | — | — |
| 17 | ♀ | 124* | 75 | 210 | 210 | 524 | ++ | — | — | — |
| 18 | ♂ | 124* | 90 | 140 | 140 | 648 | ++ | — | — | — |
| 19 | ♀ | 124* | 70 | 150 | 150 | 500 | ++ | + | — | + |
| 20 | ♀ | 126 | 80 | 110 | 85 | 452 | ++ | — | — | — |
| 21 | ♂ | 126 | 70 | 150 | 110 | 496 | ++ | + | — | — |
| 22 | ♀ | 136 | 80 | 130 | 130 | 536 | ++ | + | — | — |
| 23 | ♀ | 136 | 80 | 160 | 160 | 550 | ++ | + | — | — |
| 24 | ♀ | 137 | 65 | 135 | 135 | 446 | ++ | + | + | ++ |
| 25 | ♂ | 140 | 70 | 155 | 115 | 560 | ++ | + | — | — |
| 26 | ♀ | 142 | 80 | 210 | 200 | 680 | + | — | — | — |
| 27 | ♀ | 149 | 80 | 160 | 160 | 668 | ++ | ++ | ++ | + |
| 28 | ♀ | 150 | 65 | 140 | 140 | 668 | ++ | — | — | — |
| 29 | ♀ | 150* | 80 | 210 | 210 | 764 | + | — | — | — |
| 30 | ♂ | 150* | 70 | 170 | 150 | 776 | + | + | — | — |
| 31 | ♂ | 150* | 65 | 175 | 140 | 668 | + | + | — | — |
| 32 | ♂ | 150* | 85 | 210 | 190 | 740 | ++ | + | + | + |
| 33 | ♂ | 150* | 80 | 195 | 180 | 704 | ++ | + | + | — |
| 34 | ♀ | 150* | 65 | 180 | 180 | 644 | ++ | + | — | + |
| 35 | ♀ | 150* | 70 | 140 | 140 | 578 | ++ | + | + | + |

* = Killed

In the above table the sizes of the primary liver cancers are expressed by + (small to medium) or ++ (large), the multiple occurrence, often in a

large number, of these growths being understood. Adhesion means that of the primary tumors to adjacent tissues, usually the diaphragm, but sometimes parietal peritoneum and omentum. Dissemination indicates the deposits of small cancerous nodules on various parts of the peritoneum, most frequently on omentum and mesentery. Under metastases are included only those that are macroscopically recognizable. These are all found in the lung or in the lymph node of the thymus region.

The high rate at which adhesion, dissemination and metastasis occurred in these rats cannot escape notice. This fact may be brought out more clearly if we limit our consideration to the rats died or killed during the period of 123-150 days. We will then find:

| | |
|--------------------|------------|
| Total no. of rats | 28 |
| With adhesion | 17 (60.7%) |
| With dissemination | 6 (21.4%) |
| With metastasis | 7 (25.0%) |

During the past several years we carried out numerous experiments essentially similar to the above but without egg yolk supplement. In the course of these experiments we examined over 1000 butter yellow fed rats with liver cancer dying before or killed on the 150th day. Throughout this extensive material, however, we have observed but a few isolated instances of liver cancer so advanced as to show invasive adhesion, dissemination, or macroscopically recognizable metastasis. At the 150 day period the rate of liver cancer production varied from about 50 to 100 per cent. In view of this general experience the findings in the yolk fed rats must be regarded as demonstrating that yolk feeding strikingly accelerates the malignant growth.

Pathological Observations

Pathological findings in such of the above listed rats as showing more or less discrete liver cancers are too familiar to require any comment. However, the general observations at autopsy and some of the results of histological examination on cases which may be regarded as representing the terminal stage of liver cancer may not be entirely without interest. Some 10 out of the 35 rats listed come under this category, including one rat dying as early as on the 124th day and the majority of those dying or killed between the 140th to 150th days.

In all these cases the external appearance of the animal was characterized

by the marked abdominal distention, which, even without palpation, permitted the diagnosis of the advanced disease.

Opening the peritoneal cavity, which usually contained some bloody fluid and often also blood clot, an enormously enlarged liver with numerous whitish tumors of varying sizes was found filling up good one-half of the peritoneal cavity. Some of these tumors were very large, hemorrhagic in part, and those protruding from the surface of the upper lobe were frequently closely adherent to the diaphragm, while a few in other parts of the liver were adherent to parietal peritoneum. Tumors in the marginal part of the liver tended to push themselves down and to from adhesion of all the adjacent serous surfaces, usually embracing stomach, pancreas, and upper part of the intestine. In 6 cases many small whitish tumor nodules were found scattered over the peritoneal membranes, most frequently on omentum and mesentery. These deposits of tumor nodules were in no case very large, though numerous and widely spread, the favorite sites, beside omentum and mesentery, being the ovarian and pelvic regions. Similar dissemination nodules were also found on the surfaces of such organs as stomach and spleen.

As to other findings it may be mentioned that the spleen was constantly greatly enlarged, and the portal lymph nodes were also much enlarged, though without metastasis.

3 cases of unexpected tumors were found in the subclavicular lymph node close to the thymus, and one of these was of the size far surpassing that of the heart (Pl. XIII, Fig. 4). These were dark red in color mingled with hard whitish areas. In one of these cases unmistakable metastasis was detected also in the lung. In addition the lung metastasis was found in 4 other cases.

Histological examination merely confirmed the gross findings at autopsy in every detail, and need not now be gone into. Here, however, mention may be made of the metastasis in the subclavicular lymph nodes (Pl. XIV, Fig. 7), since the occurrence of this type of metastasis is rarely found in liver cancer in rats.

As of special interest attention may be called to Pl. XIV, Figs. 8 and 9, which show the disjointed small loops or segments composed of a few liver cancer cells found on or near the surface of visceral membranes in association with the dissemination nodules. We regard these as representing a form of the "seeds" which, becoming detached from the primary liver cancer, are carried down to various parts of the peritoneal surface to pro-

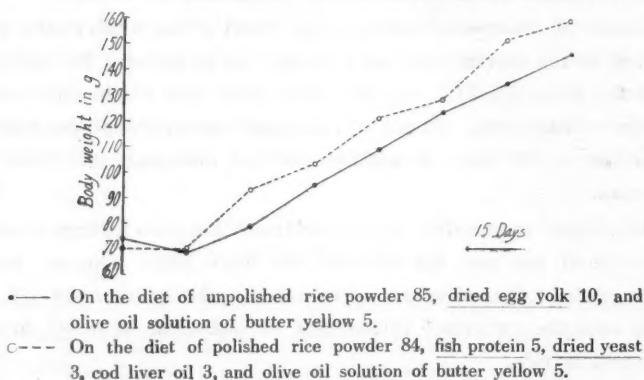
duce the scattered tumor nodules. It is possible that these "seeds" may really be parts of long loops which are at one point or another attached to some already established cancer nodules. However that may be there is no doubt that here we have a picture illustrating at least one process by which the dissemination of liver cancer actually takes place.

Discussion

The acceleration of the liver cancer growth demonstrated in the above investigation seems to be due to a specific effect of some yolk constituent, rather than being consequent upon the generally improved nutrition of the rats themselves, and it is here important to record that the growth of the yolk fed rats was not in any way remarkable. The rate of growth of these rats was approximately the same as that of the rats fed on the polished rice diet with the supplements of fish protein 5 per cent, dried yeast 3 per cent and cod liver oil 3 per cent,—almost the minimum necessary supplements for the maintenance of rats and without any effect on the production or progress of liver cancer.

This fact may be clear from the accompanying chart (Chart 1), where

Chart 1. Average growth curves of the two groups of rats:



the average growth curve of the yolk fed rats (all the rats included in this paper) is compared with that of a control series on the diet mixture just mentioned. This particular control group, made up of 17 rats, showed liver cancer at the ratio of 53 per cent at the 150 day period, all being free from any adhesion, dissemination or metastasis.

Dietary influences on the growth of tumors have been extensively investigated in the past, mainly based on transplanted tumors in rats and mice, and the conclusion derived from these experiments has been that the growth rate of the tumor tissue is dependent upon the general nutritional condition of the animal body in which the tumor tissue is growing. As yet we are aware of no undisputed example of dietary conditions under which the progress of neoplastic disease may be specifically accelerated.

As to the influence on transplanted tumors it may be recorded here that in our experiments egg yolk feeding failed to produce any demonstrable effect upon the rate of growth of subcutaneously implanted grafts of three strains of transplantable rat tumors, namely, *Fujinawa* and *Takizawa* sarcomas and *Iikubo* hepatoma.

The first appearance of liver cancer in the yolk fed rats was not unusually early, from which it may be deduced that the accelerating effect of the yolk feeding has to do not so much with the process of carcinogenesis as with the proliferation and malignancy of the cells after they have become cancerous.

This point was confirmed by an additional yolk feeding experiment which was carried out exactly as in the ones reported in this paper except that all the rats were killed on the 50th or 75th day after the beginning of the feeding. All the 23 rats included in this observation were free from liver cancer, showing that yolk feeding does not accelerate the carcinogenesis process proper.

Some years ago *Vlès*, *Coulon* and *Ugo*²⁾ reported that egg yolk feeding (4 yolks per day for 30 mice) hastened and increased the rate of the production of skin papilloma and cancer due to tar painting. In our judgment their results require confirmation before they can be accepted. According to our own experiment the effect of egg yolk feeding on the production of skin cancer due to 3:4-Benzpyrene painting does not seem to be sufficiently marked to warrant any positive conclusion.

Quite recently *Ugami*³⁾ presented evidence that the dietary supply of a water soluble constituent of egg yolk inhibits the production of butter yellow liver cancer. In the light of our own work it would seem that the effect of this inhibiting substance is overwhelmed and entirely masked by that of the accelerating substance when the whole egg yolk is used.

2) *Vlès*, *F.*, *de Coulon*, *A.*, et *Ugo*, *A.*, *Compt. rend. Acad. Sci.*, *T.*, 193, 893 (1931).

3) *Ugami*, *S.*, *Proc. Imp. Acad.*, Vol. 19, 95, February (1934).

Investigation is now under way in this laboratory with view to elucidating the chemical nature of the liver cancer accelerating substance, the existence of which we have now demonstrated.

Conclusions

Dietary supply of egg yolk was found to markedly accelerate the progress of liver cancer experimentally produced in rats by butter yellow feeding. The acceleration was of such a degree as to give rise to far more advanced liver cancer than usually obtained in so short a time as 150 days or less, and was testified by the high rate at which the adhesion of primary tumors to adjacent tissues, dissemination throughout the peritoneal cavity and metastases to distant organs were demonstrated. We have reasons to believe that this acceleration may be due to the specific effect of a constituent of egg yolk, independent of the general nutritive value of the latter, and that the action of this substance may be to stimulate the proliferation and malignancy of the cells after they have become cancerous but not to hasten the cancerizing process proper.

要 旨

卵黄飼與による實驗的肝癌の促進

中原 和 郎, 森 和 雄

(癌研究所)

(圖版 XII-XIV)

(昭和 18 年 1 月 22 日受付)

Butter Yellow による肝癌生成實驗に際し、飼料として玄米粉に乾燥卵黄を 10% の割合で添加するに、肝癌生成の時期は早められないが、出來た肝癌は極めて急速に進行し、120 日乃至 150 日で既に肝癌の近接組織への侵入性顯著、腹腔漿膜上に廣汎な播種、或は肺及び淋巴腺への轉移が高率に認められ、剖檢上肝癌の末期と思はれるものが尠くない。斯くの如きは、從來幾回もなく繰返した同様の實驗(卵黄を添加せざる)に於て、未だ嘗て經驗しないところである。

此の卵黄飼與による顯著な促進的影響は卵黄全體としての一般的營養效果は關係なきもので、卵黄中に特異的に肝癌細胞の増殖を促進する特殊物質が含有されてゐるのに由るを考へられる。



Fig. 1. Rat No. 12, died on the 124th day: Liver, with many large cancerous nodules, stomach and upper part of the intestine are held together by adhesion; the dissemination of liver cancer extends down to the mesentery; metastasis in the subclavicular lymph node.



Fig. 2. Rat No. 19, killed on the 124th day: Liver cancer adherent to the diaphragm; lung metastasis.



Fig. 3. Rat No. 27, died on the 149th day: enormously enlarged cancerous liver, a very large tumor in the left lower lobe being hidden from view by the adherent omental membrane; one of the tumors in the upper lobe was invading the parietal tissue at the point indicated by a whitish spot; numerous disseminated deposits of cancer tissue throughout the visceral surface.

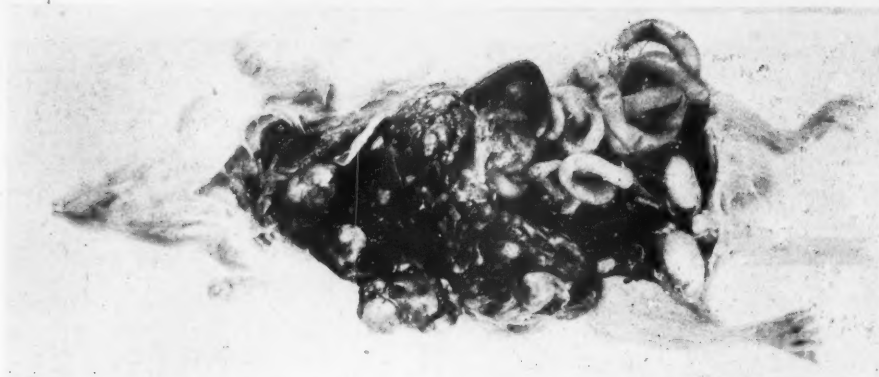


Fig. 4. Rat No. 32, killed on the 150th day: enormously enlarged cancerous liver; very large metastasis in the subclavicular lymph node (the apex of the heart seen below it); peritoneal dissemination, including a large nodule on the under surface of the spleen.



Fig. 5. Rat No. 33, killed on the 150th day: very greatly enlarged cancerous liver; marked dissemination in the gastro-pancreatic region.



Fig. 6. Rat No. 34, killed on the 150th day: enormously enlarged cancerous liver, including the very large growth which is closely adherent to the abdominal wall on the left side; metastasis in the left lung.

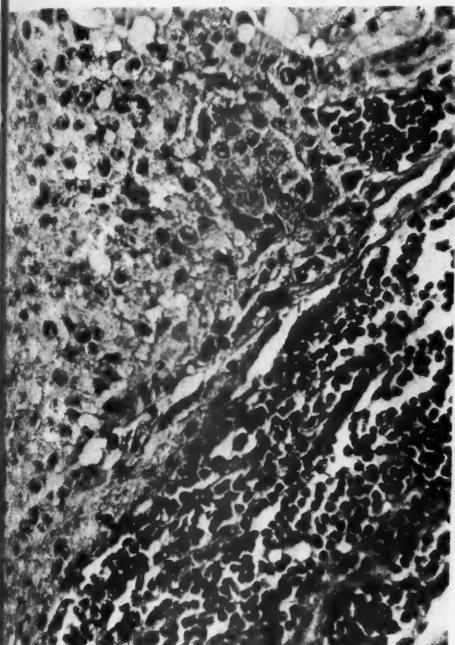


Fig. 7. Metastasis in the subclavicular lymph node; Rat No. 32 (cf. Pl. XIII, Fig. 4).



Fig. 8. Small masses of cancer cells on and about the serous membrane. These masses were referred to in the text as "loops" of cancer cells and as representing a form of the "seeds" in the process of dissemination.

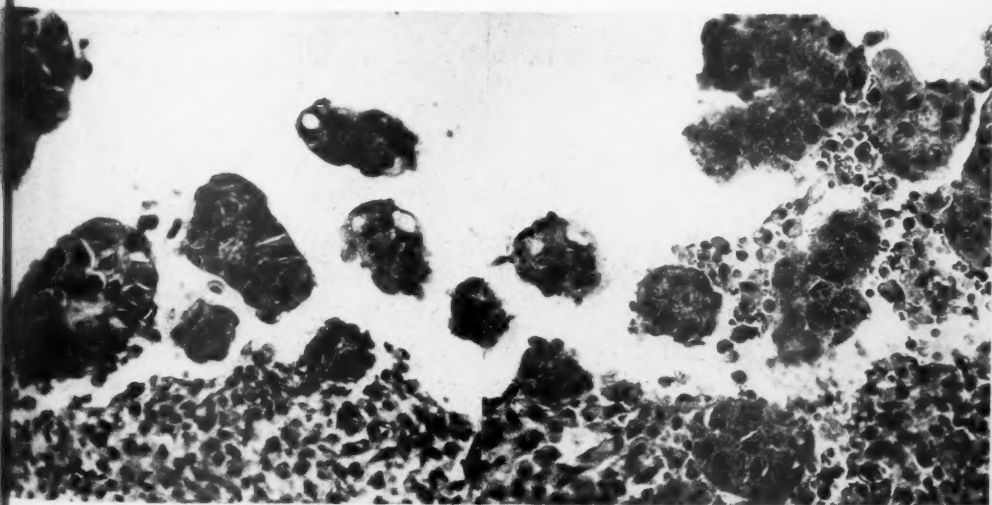
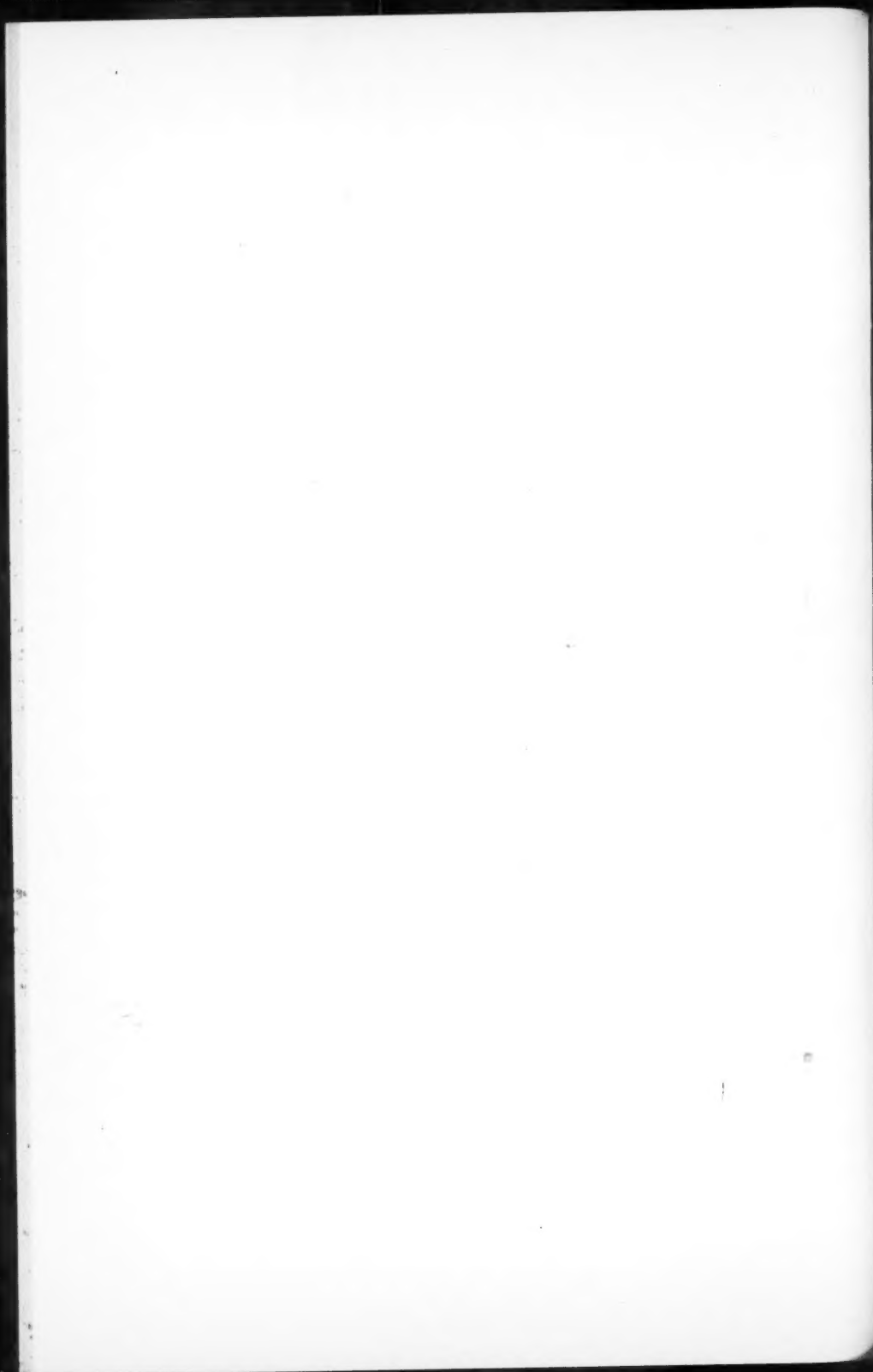


Fig. 9. Masses of cancer cells similar to those shown in Fig. 8, representing various stages in their attachment to the serous surface.



Neotropin の肝癌發生に對する影響に就て

伊 東 祐 晴

(京都府綾部町郡是病院研究室 指導 天野重安)

(圖版 XV)

(昭和 18 年 2 月 15 日 受付)

1. 序

本研究は既報^{2), 3), 4), 5)}「腫瘍發生に内分泌に關する實驗的研究」及「Methylenblau の肝癌發生抑制作用に就て」なる論文に不可分離の關係にあるものなり。而して其の研究著想に就ては、既に述べし如く、次の點に依據せり。即ち未だ所謂癌腫年齢に達せざる 30 歳の 1 婦人が、去勢を受け且つ Methylenblau 及 Neotropin を長期に互り服用なしつゝある中に肝臓癌を發したる自家經驗例がこれなり。著者は此の際に於ける肝癌發生要約を逐次分析的に實驗追究せんことを企圖し、發癌剤 o-Amidoazotoluol の肝癌發生時に際して、是等諸要約が如何なる影響を齎すものなるやを検せんさせるものなり。而して昭和 13 年其の第 1 實驗に著手し、先づ雌性白鼠が去勢により肝癌發生が著しく促進急速化せしめられることを明かにし、同時に此の際 Prolan (Bayer) の持續注射をなす時は去勢に因る促進性が全く除去せしめ得ることを發見せり。更に第 2 段階として、Methylenblau の肝癌發生に對する影響を検査し、Methylenblau の抗發癌性並に其の作用機轉を明かにせり。

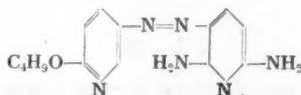
而して、本論は第 3 段階として、o-Amidoazotoluol 肝癌發生に際して、持續的 Neotropin (Scheringen) 投與が如何なる結果を齎すものなりやを検索せり。其の際 Neotropin の化學構造が o-Amidoazotoluol と一脈の共通點の認められしにより、併せて Neotropin の長期單獨投與が肝臓其他の臓器に發癌性を有するものなりや否やを明かにせんを試みたり。Neotropin は Pyridin 系の Azo 色素にて、經口的に攝取せられたる後は腎臓及肝臓より排泄せられ、此の際その著明なる殺菌作用により尿路消毒劑として臨牀方面に使用せられるものなり。Neotropin の臨牀方面の使用報告は甚だ多けれき、このものの長期投與によつて白鼠に對する腫瘍發生能の有無を検せる實驗報告は未だ皆無なり。

而して、本實驗經過 1 年の後に於て Neotropin 單獨投與により何等癌性變化を惹起せることを認めざりしも、o-Amidoazotoluol と併用する場合には、軽度なれき明かに

其の肝癌發生を促進せしめる能力あるを認めしにより、茲に其の概要を報じ、併せて従來の余の一聯の研究に對して總括的考察を述ぶることとせり。

2. 實驗材料及び方法

1. 實驗材料：本實驗の爲に發癌劑として、*o*-Amidoazotoluol を使用す。Neotropin は Scheringen 會社より尿路消毒劑として發賣せられたる色素製劑にして、化學構造式は次記の如し。



2-Butyloxy-2', 6'-diamino-5, 5'-azopyridine

實驗動物として、白鼠を用ひ、購入したる白鼠は當研究室にて2ヶ月以上玄米(平常食)にて飼育後健康なるものを選び、實驗に供せり。實驗飼料として玄米を用ひ、1週乃至2回野菜を投與せり。

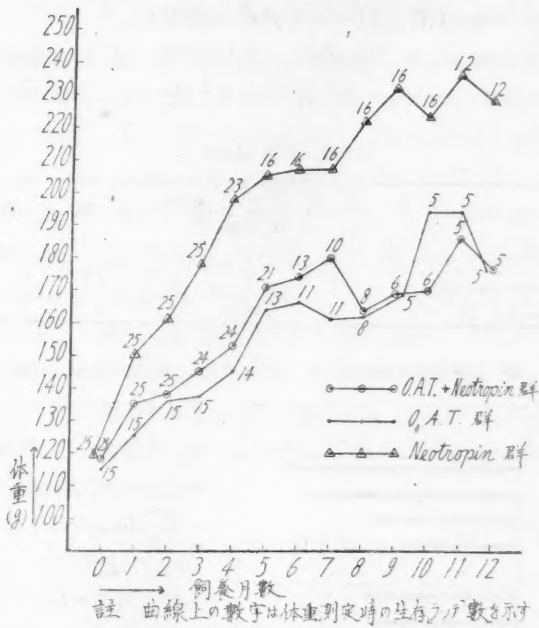
2. 實驗方法：白鼠65匹を選び、次の3群に分つ。即ち *o*-Amidoazotoluol と Neotropin の同時投與群 (*o*-Amidoazotoluol+Neotropin 群) 25 匹、Neotropin のみの投與群 (Neotropin 群) 25 匹、*o*-Amidoazotoluol のみの投與群 (*o*-Amidoazotoluol 群) 15 匹とす。この試薬の2種同時投與方法は、豫め玄米100g に5% *o*-Amidoazotoluol オレフ油溶液2g を混じ、更に1% Neotropin オレフ油溶液4g 混じ白鼠に攝取せしむ。對照群の *o*-Amidoazotoluol 群は5% *o*-Amidoazotoluol オレフ油溶液2g を玄米100g に混和し投與す。Neotropin 群は1% Neotropin オレフ油溶液4g を玄米100g に混和し投與す。但し實驗開始第1月は各群とも試薬の量を半減し使用す。

3. 實驗成績

1. 發育狀態(第1圖参照)：平均體重より觀察するに Neotropin 單獨投與群に於て發育最も良好なり。*o*-Amidoazotoluol 群及 *o*-Amidoazotoluol+Neotropin 群とは發育狀態ほぼ等し。生存率より觀るに Neotropin 單獨投與群25匹中12匹(48%)、*o*-Amidoazotoluol 群15匹中5匹(33.3%)、*o*-Amidoazotoluol+Neotropin 群25匹中5匹(20%)にて、Neotropin 單獨投與群最も死亡少く、*o*-Amidoazotoluol+Neotropin 群最も死亡率高し。

2. 滿1年生存せる白鼠の肝臟所見(第1表参照)：肝重量は Neotropin+*o*-Amidoazotoluol 群平均25.8g、*o*-Amidoazotoluol 群23.9g、Neotropin 單獨投與群10.5g

第1圖 各群ラットの發育度平均圖



第1表 實驗動物肝臟所見及脾、腎重量表

| 群 | 番 號 | 性 別 | 體重 (g) | 肝 臟 | | | | 脾臟 重量 (g) | 腎臟 重量 (g) |
|--|--------|--------|-----------|-----------|-----------|------|-----|-----------------|-----------------|
| | | | | 重量 (g) | 結節性 增生 | 腺腫 | 癌腫 | | |
| o-Amidoazo- toluol + Neotropin 群 | 12 | ♂ | 136 | 46.7 | + | + | 冊 | 1.5 | 1.3 |
| | 10 | ♂ | 244 | 42.0 | + | + | 冊 | 2.0 | 3.0 |
| | 5 | ♂ | 170 | 29.0 | + | + | 冊 | 1.8 | 2.0 |
| | 8 | ♂ | 200 | 22.5 | + | + | 冊 | 1.3 | 1.8 |
| | 14 | ♂ | 130 | 14.0 | + | — | — | 0.8 | 1.8 |
| | 平均 | | 176 | 30.8 | 100% | 80% | 80% | 1.4 | 1.9 |
| o-Amidoazo- toluol 群 | 27 | ♂ | 114 | 30.0 | + | + | 冊 | 0.8 | 1.7 |
| | 35 | ♂ | 234 | 29.5 | + | + | 冊 | 2.2 | 3.0 |
| | 31 | ♂ | 174 | 23.5 | + | + | 冊 | 1.5 | 1.4 |
| | 24 | ♂ | 210 | 19.7 | + | + | 冊 | 2.3 | 2.3 |
| | 32 | ♂ | 144 | 16.5 | + | + | — | 1.4 | 2.0 |
| | 平均 | | 175 | 23.9 | 100% | 100% | 80% | 1.6 | 2.1 |
| Neotropin 群 | 51 | ♂ | 210 | 13.0 | — | — | — | 1.2 | 2.5 |
| | 50 | ♂ | 226 | 13.0 | — | — | — | 1.0 | 2.0 |
| | 56 | ♂ | 276 | 12.2 | — | — | — | 1.4 | 3.0 |
| | 60 | ♂ | 260 | 10.5 | — | — | — | 1.2 | 2.2 |
| | 53 | ♂ | 225 | 10.0 | — | — | — | 1.1 | 2.1 |
| | 48 | ♂ | 170 | 4.5 | — | — | — | 0.9 | 1.9 |
| | 平均 | | 227 | 10.5 | 0% | 0% | 0% | 1.1 | 2.2 |

にて、o-Amidoazotoluol+Neotropin 最も重く、Neotropin 單獨投與群最も輕し。而して Neotropin 單獨投與群にはいづれも肝臓に病變なし。

3. 發癌狀態(第2表, 第2圖, 附圖参照): 滿1年以前に死亡せる動物につき觀るに o-Amidoazotoluol+Neotropin 群に於て325日に死亡せる1例に發癌を認めたる

第2表 發癌成績表

| 群 | 項目 | 實驗開始期 ラット數 | 365日生 存 屠殺 ラット數 | 結節性 増 生 | 腺 腫 | 癌 腫 | 發癌率 |
|------------------------------|----|---------------|-----------------------|------------|-----|-----|-----|
| o-Amidoazotoluol+Neotropin 群 | | 25 | 5 | 5 | 4 | 4 | 80% |
| o-Amidoazotoluol 群 | | 15 | 5 | 5 | 5 | 4 | 80% |
| Neotropin 群 | | 25 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0% |

第2圖 實驗動物肝重量圖



註 太線は癌腫 斜線は腺腫発生を示す

も、o-Amidoazotoluol 群には1例も見ず。滿1年にて屠殺せる動物につき觀るに、o-Amidoazotoluol+Neotropin 群5匹中4匹(80%)、o-Amidoazotoluol 群5匹中4匹(80%)に發癌せり。この2群とも同率に發癌せるも、o-Amidoazotoluol+Neotropin 群に於ては其の中の2匹に癌腫甚だ大なるものを認む(徑5cm及4cm)。而して Neotropin 單獨投與群は發癌せるものなし。

以上により Neotropin 自身には發癌性なきも、o-Amidoazotoluolと併用する時は、中途動物の死せ

るもの多く且つ僅か乍ら o-Amidoazotoluol の發癌性を促進せしむることを認む。

4. 總括及び考按

Neotropin の化學構造は2個の Pyridin 核が Azo 結合をなし、且つ1側の Pyridin 核には2個の Amino 基がある等、發癌劑たる o-Amidoazotoluol 類似のものあり。著者は序に述べたる如き理由より Neotropin の發癌促進作用の有無を検す可き必要を感じたれど、それと同時に Neotropin 自體の發癌作用に就て追究する必要を感じた

る所以も亦此處に在り。

然し乍ら、Neotropin の單獨投與は比較的實驗動物の生存を脅すことなく、良好なる發育經過を採らしめたるのみならず、肝臓其他に何等選擇的病變を齎すもの無し。

次に發癌剤 *o*-Amidoazotoluol と Neotropin とを合併飼養せる場合に、實驗動物の生活狀態は如何と云ふに、單に *o*-Amidoazotoluol を用ひたる場合よりも死亡率強く、確かに Neotropin の負荷が *o*-Amidoazotoluol と共に益々動物の發育狀態を障礙せし事は看取し得らる。然し實驗滿1年の屠殺時に於て觀るに、此の群は *o*-Amidoazotoluol 單獨飼養動物の營養狀態に略々一致し、唯脾、腎重量が僅かに劣れりと云ふに過ぎず。然るに肝癌の發生狀態に於ては若干の差異を認め得。即ち Neotropin は直接 *o*-Amidoazotoluol の肝癌發生に影響を有せずとも、其の既發生肝癌の發育を旺盛ならしむる作用即癌發育促進作用あるものと思せらる。一步譲つて云へば、Neotropin には余が曩に Methyleneblau に就て認めたるが如き *o*-Amidoazotoluol の肝癌發生を抑制する力を缺如せるものなりと云ひ得。

5. 余の3種の實驗の小括

冒頭に述べし如く、余は去勢を受け且 Methyleneblau 及 Neotropin の長期服用をなせる30歳の婦人が肝臓癌(手術にて確認)を發したる1例を基として、研究著想を進め、*o*-Amidoazotoluol 肝癌發生實驗に際して、1) 去勢、2) Methyleneblau 投與、3) Neotropin 投與の3條件を與ふるこによりて、其の孰れの要約がこの肝癌發生に當つて、促進的乃至決定的條件たりしかを吟味せんませり。從來此等の要約が實驗的肝癌發生に與へる影響を検したる實驗なく、且つ個々の條件が長期に作用せる場合に發癌剤と如何なる交渉を有するやは頗る興味ある研究題目たり得るものと思せらる。若し其の孰れかに於て、この肝癌發生乃至促進要約を發見し得たりとせば、治療方針上よりしても、今後其の適用を中止すべきが故なりとす。尤も人體に於ける肝癌發生は、*o*-Amidoazotoluol の投與の場合と必ずしも同一條件にて行はれるものに非ず、寧ろ內因的發癌要約の發現を重視せざる可からず。例之 Ligmeris⁶⁾(1940)が肝臓癌を頓發する Bantu 族の肝臓癌抽出物を以て廿日鼠に癌を發せしめ、更に同人種 of 非癌性肝臓の抽出物中にも既に同様の物質が含有せられて居ることを明かにしたる如き、又これに時を同じくして、Schabad⁷⁾(1940)が肝癌を發せる白人の肝臓抽出物は勿論、非癌性肝臓の抽出物を以てしても廿日鼠に癌を發生せしむるを得たるが如き報告をして信するに足るものとせば、發癌物質の發生源は既に人體に内在するものと思せざるを得ざる

なり。従つて、之が *o*-Amidoazotoluol とは別個の物質たることも容易に想定し得らるるものなるも、にも拘らず此の場合 *o*-Amidoazotoluol が肝臓に作用する際、かくの如き内在的癌物質の形式に關與せるものとも思考し得らる。蓋し今日此の種の發癌劑の作用機轉を云ふ一事に關しては全く未知を云ふ外なし。而もこれを一つの形態學的過程の説明を以つて言ふなれば、核に於ける異常の増殖性の獲得となり (*Karyoallobiose*, 天野, 安藤¹⁾), 且つこれが不可逆的増生なりを云ふ一點に歸せしめ得。此の間にあつて、前癌期に於ける核の急激なる脱水, 和水現象の反復はこの核活動の要因たり得ることもあるべし(天野, 安藤¹⁾)。勿論かくの如き核活動の要因を現出する環境は極めて複雑なるものにして、全體的説明を容易に許さざるも、茲に余が想定し、分析を試みたる如き、1) 去勢, 2) Methylenblau 及 3) Neotropin の服用の如きも其の環境に夫夫促進的乃至抑制的因子をなす可し。而して余の實驗範圍に於て其の促進的要約としては、1) 去勢, 3) Neotropin の服用、就中前者を挙げ得、又抑制的因子として 2) Methylenblau の服用を云ふ一事を挙げ得る譯なり。

乍然問題は未だ決定的となりたるに非ず。去勢並に Neotropin の服用は余の問題とする婦人以外にも之を試みたるもの亦あり得べく、且つ其中の幾人が肝癌を發するものなるやも亦到底臆測の限りに非ず。現に余の例に於ては可なり濃厚なる癌腫の遺傳素が既存し(父系の祖父, 伯父, 母系の祖父共に胃癌にて死亡)をれり。此等の遺傳因子を基礎とし、これに對して余が實驗的に取り上げたる要約は單なる實現因子として作用せるに止まることも云ひ得べし。

余の研究はこの一連の實驗を以て一先づ打ち切りをなすも、其の間にありて、去勢の發癌促進作用、又 Prolan 投與がこれを防止し得るこの發見、Methylenblau の抗發癌性作用、乃至は一般的に觀て抗發癌性色素の提唱並にこの方面の研究の開拓を試み得たるものと信ず。更に又本研究は側枝を發し、別個の發癌實驗の遂行に移らしめたるところありしが、之等に就ては別報に譲り、敢て茲には論及せざるべし。

6. 結 論

1) 尿路消毒劑として用ひられ、2個の Pyridin 核が Azo 結合をなせる色素劑 Neotropin 單獨の發癌性の有無及び *o*-Amidoazotoluol の發癌性に對する其の影響に就て檢索せり。

2) 投與方法として、Neotropin は1%のオレーフ油溶液として玄米 100g に 4g の割に混合し、*o*-Amidoazotoluol との併用の場合は *o*-Amidoazotoluol オレーフ油溶液にて豫め混和せる玄米に、更に前記同様の Neotropin オレーフ油溶液 4g を混合せ

り、實驗飼養期間は満1年にて最後に剖検其の全身變化を觀察せり。

3) Neotropin 單獨投與にては發癌性は認められず、o-Amidoazotoluol と Neotropin とを併用する時は、愈々動物を障碍し中途死亡するもの多く、且つ325日にて死亡せる1例に發癌せり。實驗完了期に於て、生存せる動物に就て言へば o-Amidoazotoluol と發癌率は同一なるも、其の生じたる肝癌の發育度は後者よりも甚だ大なることを認む。

4) 本編は著者の既報^{2), 3), 4), 5)}「腫瘍發生と内分泌に關する實驗的研究」及「Methylenblau の肝癌發生抑制作用に就て」と不可分離の關係にあるにより、此等3者の綜括的關係を述べると共に、著者の企圖に對する實驗結論を併せ述べたり。

拙筆にあたり京大醫學部天野助教授の御懇篤なる御指導御校閲を深謝し、併せて余の奉職する都是製糸株式會社の絶大なる御後援に謝意を表す。

引用文獻

- 1) 天野, 安藤, 癌, 36 卷, 50 頁 (昭和 17. 4).
- 2) 伊東, 癌, 33 卷, 446 頁 (昭和 14. 13).
- 3) 伊東, 癌, 34 卷, 21 頁 (昭和 15. 2).
- 4) 伊東, 癌, 34 卷, 301 頁 (昭和 15. 10).
- 5) 伊東, 癌, 35 卷, 167 頁 (昭和 16. 6).
- 6) Ligneris, American J. Cancer, B. 39, 489 (1940).
- 7) Kleinenbergs, Neufach, Schabad, Am. J. Cancer, B. 39, 463, (1940).

Auszug

Über den Einfluss von Neotropin bei experimenteller Hepatomentstehung

Von

Sukeharu Ito

(Aus dem Laboratorium des Gunsei-Kranken-hauses. Leiter: Dr. S. Amano)

(TAFEL XV)

Ich beobachtete einen Fall von primärem Leberkrebs bei einer radiologisch kastrierten, 30 jährigen Frau mit hereditärer karznomatöser Belastung, die Methylenblau und Neotropin für längere Zeit zu sich nahm. Ich ging deshalb in diesem Falle den Bedingungen nach, die zur Leberkarzinomentstehung führen, wobei ich die fördernde Wirkung der Kastration, und die hemmende Wirkung der Methylenblaeinnahme auf die o-Amidoazotoluol-Hepatomentstehung feststellte. Diesmal untersuchte ich den Wirkungsmodus

des Neotropins auf die o-Amidoazotoluol-Hepatomentstehung in nachstehender Weise.

Für den Versuch benutzte ich 65 Ratten, die in 4 Versuchsgruppen geteilt wurden.

I. Gruppe (Neotropin+o-Amidoazotoluolgruppe): 25 Ratten wurden mit unpoliertem geschältem Reis gefüttert, von dem 100 g mit 4 g 1%igem Neotropinölivenöl und 2 g 5%igem o-Amidoazotoluolölivenöl vermischt wurden.

II. Gruppe (o-Amidoazotoluolgruppe): 15 Ratten wurden mit o-Amidoazotoluol allein gemischtem Reis gefüttert.

III. Gruppe (Neotropingruppe): 25 Ratten wurden mit Neotropin allein gemischtem Reis gefüttert.

Die 365 Versuchstage überlebenden Ratten wurden getötet und makroskopisch sowie mikroskopisch genauen Untersuchungen unterworfen.

Nach 365 Versuchstagen waren von der Neotropin+o-Amidoazotoluolgruppe noch 5 Ratten (20%), von der o-Amidoazotoluolgruppe ebenfalls noch 5 Ratten (33.3%) und von der Neotropingruppe noch 12 Ratten (48%) am Leben. Viele Ratten der Neotropin+o-Amidoazotoluolgruppe starben mitten während des Versuchs, und zwar eine von ihnen an Leberkrebs. Bei den mitten während des Versuchs gestorbenen Ratten der anderen Gruppen wurde keine Hepatomentstehung bemerkt.

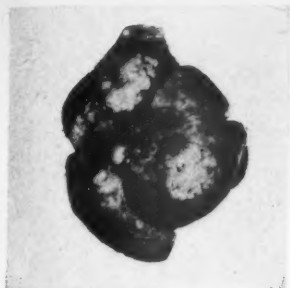
Die Klassifikation des Leberzustandes bei den Ratten, die 365 Versuchstage überlebten, ist aus der nachfolgenden Tabelle zu ersehen.

| Gruppe | Result | Anzahl der Ratten | | knotige Hyperplasie | Adenom | Karzinom | Prozentsatz des Karzinoms |
|------------------------------------|--------|-------------------|---------------------|---------------------|--------|----------|---------------------------|
| | | bei Beginn | 365 Tage überlebend | | | | |
| Neotropin + o-Aminoazotoluolgruppe | | 25 | 5 | 5 | 4 | 4 | 80% |
| o-Amidoazotoluolgruppe | | 15 | 5 | 5 | 5 | 4 | 80% |
| Neotropin | | 25 | 12 | 0 | 0 | 0 | 0% |

Bei der Neotropin+o-Amidoazotoluolgruppe und o-Amidoazotoluolgruppe blieben die Koeffizienten gleich (80%). Doch waren die Hepatome der Neotropin+o-Amidoazotoluolgruppe grösser als die der o-Amidoazotoluolgruppe.

Auf Grund meiner Untersuchungsergebnisse bin ich der Meinung, dass das Neotropin in geringem Grade die Entstehung des o-Amidoazotoluolhepatoms und in höherem Grade das Wachstum desselben beschleunigt, dass aber dem Neotropin selbst kein Vermögen inne wohnt, Hepatom zu erzeugen.

o-Amidoazotoluolgruppe.



Nr. 24 (19.7 g)



Nr. 32 (16.5 g)



Nr. 27 (30. g)



Nr. 35 (29.5 g)

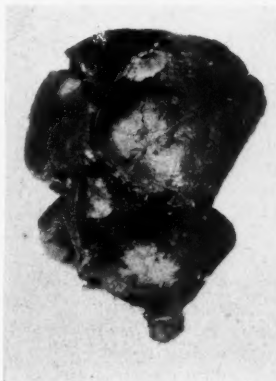


Nr. 31 (23.5 g)

Neotropin + o-Amidoazotoluolgruppe.



Nr. 12 (46.7 g)



Nr. 10 (42. g)



Nr. 5 (29. g)



Nr. 8 (22.5 g)



Nr. 14 (14. g)



